

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА імені О. М. БЕКЕТОВА

БІОАКТИВНІ МАТЕРІАЛИ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦІЇ
КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

Харків
ХНУМГ ім. О. М. Бекетова
2021

УДК 666.266.6:617.3:616.71-043.96](075.8)

Б63

Автори:

Саввова Оксана Вікторівна, професор кафедри хімії та інтегрованих технологій ХНУМГ ім. О. М. Бекетова;

Воронов Геннадій Костянтинович, доцент кафедри хімії та інтегрованих технологій ХНУМГ ім. О. М. Бекетова;

Фесенко Олексій Ігорович, асистент кафедри хімії та інтегрованих технологій ХНУМГ ім. О. М. Бекетова;

Смирнова Юлія Олегівна, старший викладач кафедри хімії та інтегрованих технологій ХНУМГ ім. О. М. Бекетова

Рецензенти:

Смирний Михайло Федорович, доктор технічних наук, завідувач кафедри електричного транспорту ХНУМГ ім. О. М. Бекетова;

Логвінков Сергій Михайлович, доктор технічних наук, професор кафедри природоохоронних технологій, екології та безпеки життєдіяльності ХНЕУ ім. С. Кузнеця

*Рекомендовано до друку Вченою радою ХНУМГ ім. О. М. Бекетова,
протокол № 9 від 3 квітня 2020 р.*

Біоактивні матеріали для регенерації кісткової тканини : навч. посібник / О. В. Саввова, Г. К. Воронов, О. І. Фесенко, Ю. О. Смирнова ; Харків. нац. ун-т міськ. госп-ва ім. О. М. Бекетова. – Харків : ХНУМГ ім. О. М. Бекетова, 2021. – 142 с.

ISBN 978-966-695-519-0

Розглянуті основні відомості про класифікацію, основні види та галузі застосування біоактивних матеріалів для регенерації кісткової тканини.

Рекомендовано для студентів вищих навчальних закладів, технікумів та коледжів, які навчаються за спеціальністю 161 – Хімічні технології та інженерія, а також аспірантів, фахівців, інженерно-технічних працівників силікатних установ та медичних закладів та підприємств.

УДК 666.266.6:617.3:616.71-043.96](075.8)

© О. В. Саввова, Г. К. Воронов, О. І. Фесенко,
Ю. О. Смирнова, 2021

ISBN 978-966-695-519-0

© ХНУМГ ім. О. М. Бекетова, 2021

ЗМІСТ

Передмова.....	5
Вступ.....	7
1 Біоактивні матеріали для відновлювальної остеохірургії.....	8
1.1 Історія та сучасний стан розвитку біоактивних матеріалів для кісткового ендопротезування.....	8
1.1.1 Матеріалознавчі підходи при розробці матеріалів для кісткового ендопротезування.....	8
1.1.2 Сучасний стан розвитку біоматеріалів для кісткового ендопротезування.....	10
1.2 Класифікація неорганічних біоматеріалів, що застосовуються в травматології та ортопедії.....	16
1.2.1 Основні поняття та терміни в сфері кісткового ендопротезування.....	16
1.2.2 Класифікація неорганічних біоматеріалів для кісткової пластики.....	19
1.2.3 Класифікація біоактивних матеріалів за реакційною здатністю.....	30
1.2.4 Класифікація скломатеріалів за реакційною здатністю.....	34
1.3 Біофункціональні біологічні та властивості біоактивних керамік.....	40
Питання для самоконтролю.....	47
Тестові завдання.....	49
2 Резорбційні біоактивні матеріали для рененерації кісткової тканини.....	51
2.1 Фактори, що обумовлюють біоактивність неорганічних матеріалів для заповнення та заміщення кісткових дефектів.....	51
2.2 Структура та властивості біологічної кісткової тканини.....	52
2.2.1 Склад та структура біологічної кісткової тканини.....	52
2.2.2 Властивості кісткової тканини.....	56
2.3 Характеристика мінеральних складових біоактивних матеріалів.....	57

2.3.1 Характеристика ортофосфатів кальцію кісткової тканини.....	57
2.3.2 Характеристика синтетичних ортофосфатів кальцію.....	58
2.3.3 Характеристика кальцій фосфатних стекол.....	64
2.4 Механізм ремоделювання кісткової тканини.....	71
Питання для самоконтролю.....	74
3 Ремоделювання кісткової тканини при заміщенні її біоактивними матеріалами.....	76
3.1 Біодеструкція біоактивних матеріалів.....	76
3.1.1 Методологія біодеградації біоматеріалів.....	76
3.1.2 Методи оцінки деструкції та біоактивних матеріалів.....	78
3.1.3 Механізми біодеструкції біоматеріалів.....	82
3.2 Характер біоактивності керамічних та скломатеріалів.....	104
3.2.1 Теорія біоактивності керамічних та скломатеріалів.....	104
3.2.2 Методи оцінки біоактивності кальційфосфатних матеріалів.....	109
3.2.3 Прояв біоактивності кальційфосфатних матеріалів.....	110
3.3 Тканинна реакція на біоактивні імпланти.....	125
3.3.1 Методи дослідження.....	126
3.3.2 Фази запально-репаративної реакції та утворення капсули навколо імплантатів.....	129
3.3.3 Стадії регенерації кісткової тканини.....	132
3.3.4 Зрощування кісткової тканини з біоактивним матеріалом.....	133
Питання для самоконтролю.....	136
Тестові завдання.....	139
Список рекомендованої літератури.....	140

ПЕРЕДМОВА

Одним із найперспективніших напрямів у галузі створення принципово нових типів тугоплавких неметалічних і силікатних матеріалів, що інтенсивно розвиваються сьогодні, є медицина. Використання керамічних та склоподібних матеріалів істотно розширює можливості ефективного лікування більшості захворювань та травм кісткової тканини, зокрема ортопедичних, стоматологічних і щелепно-лицевих. Розробка нових та вдосконалення існуючих технологій біоактивних матеріалів для кісткового ендопротезування вимагають їх узагальнення у вигляді навчального посібника для якісної підготовки нового покоління вітчизняних фахівців у галузі хімічної технології тугоплавких неметалевих і силікатних матеріалів, а також спеціалістів медичного профілю – ортопедів, травматологів та хірургів.

Цей навчальний посібник поєднує накопичені теоретичні та практичні знання з наукових основ створення біоактивних матеріалів; розробки та модифікації нових керамічних та склокристалічних кальцій фосфатних матеріалів; принципів, методичних підходів їх одержання, переваг і практичної реалізації в сфері розробок нових біосумісних матеріалів для кісткового ендопротезування. Автори намагалися акцентувати увагу студентів на логічній послідовності основних предметів, що викладаються за спеціальністю, у взаємозв'язку з конкретною технологією.

Цей посібник узгоджений з новими навчальними планами з підготовки бакалаврів, спеціалістів і магістрів та входить до єдиного блоку навчальних посібників спеціальності 161 – Хімічні технології та інженерія, які готуються до видання кафедрою хімії та інтегрованих технологій Харківського національного університету міського господарства імені О. М. Бекетова. Його використання у навчальному процесі сприятиме підвищенню якості підготовки спеціалістів за рахунок творчого використання отриманих знань для вирішення конкретних технологічних задач стандартного та ситуаційного характеру. У процесі написання навчального посібника були використані підручники, навчальні посібники та монографії, видані за останні роки за технологією тугоплавких неметалевих та силікатних матеріалів (THCM).

Цей навчальний посібник є результатом колективної роботи викладачів кафедри хімії та інтегрованих технологій ХНУМГ ім. О. М. Бекетова та їхніх аспірантів, які є фахівцями в галузі технології та

теорії THCM. У навчальному посібнику, зокрема, відображені результати досліджень зі створення нових видів біоактивних склокристалічних матеріалів, які одержані в процесі написання дисертаційних робіт О. В. Бабіч, Г. М. Шадріної та О. І. Фесенко під керівництвом О. В. Саввової.

Автори висловлюють глибоку подяку рецензентам – професору, д-р техн. наук М. Ф. Смирному та професору, д-р техн. наук С. М. Логвінкову за корисні рекомендації, які зроблені в період підготовки навчального посібника, а також із вдячністю приймуть усі зауваження та пропозиції, які виникнуть у процесі апробації цього видання та спрямовані на його вдосконалення. Саме плідна співпраця з видатними спеціалістами у медичному матеріалознавстві, біохімії, хірургії, ортезуванні – завідувачем лабораторії ортезування та біоматеріалів канд. мед. наук., доц. О. А. Динником, с.н.с. І. Б. Тимченко, завідувачем лабораторії морфології сполучної тканини канд. біол. наук Н. О. Ашукіною, канд. біол. наук, с.н.с. відділу трансплантології та експериментального моделювання з експериментально-біологічною клінікою О. А. Нікольченко (ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМНУ»); канд. біол. наук, с.н.с. В. В. Кірошко (Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАНУ) та завідувачу кафедри загальної хірургії Ужгородського Національного університету д-р мед. наук., проф. В. М. Шимоном дає змогу на високому рівні провести оцінку, щодо практичного застосування біоактивних матеріалів для регенерації кісткової тканини.

61002, м. Харків, Україна
вул. Маршала Бажанова, 17
Харківський національний університет
міського господарства імені О. М. Бекетова
«Centre ceramic laboratory»

ВСТУП

Характерною ознакою сьогодення є зростання ролі біосумісних матеріалів для регенерації кісткової тканини з високими остеокондуктивними властивостями, використання яких діє змогу істотно підняти соціальний рівень населення та покращити здоров'я нації.

Для України актуальність проблеми створення нових видів біосумісних імплантатів значно зросла останнім часом у зв'язку з техногенним навантаженням та соціальними потрясіннями. Ефективним рішенням цієї проблеми є створення імплантатів на основі біоактивних кальційфосфатних матеріалів зі скороченим терміном зрощування з кісткою. Водночас існує нагальна потреба у матеріалах, які можна експлуатувати в умовах як статичних, так і динамічних навантажень.

В Україні застосування біоактивних імплантатів забезпечується тільки завдяки імпорту керамічних матеріалів, недоліками яких є недостатні механічні властивості та тривалий термін зрощування з кісткою (від шести місяців). Тому розробка нових вітчизняних біоактивних матеріалів та покриттів зі скороченим строками резорбції та високою механічною міцністю та їх подальше впровадження у медичній практиці, що забезпечить якісне та швидке відновлення функцій ділянок кістки, ушкоджених унаслідок травматичних та вогнепальних уражень. Це значно зменшить термін реабілітації пацієнтів завдяки інтенсифікації процесів зрощування імплантатів із кісткою, забезпечить надійну експлуатацію відповідних ендопротезів в умовах динамічних навантажень, підвищить їхню конкурентну спроможність та істотно знизить імпортозалежність у цій галузі.

1 БІОАКТИВНІ МАТЕРІАЛИ ДЛЯ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОЇ ОСТЕОХІРУРГІЇ

1.1 Історія та сучасний стан розвитку біоактивних матеріалів для кісткового ендопротезування

Дослідження та розробки нових біоматеріалів вносять істотний внесок у прогрес сучасної ортопедії, до того ж роль цього сегменту постійно зростає, особливо через так звані біоактивні неорганічні матеріали. Наявний науковий доробок у цій галузі вказує на близьку перспективу значного підвищення ефективності багатьох ортопедичних операцій завдяки застосуванню поліпшених біоматеріалів нового покоління. У цьому розділі буде розглянуто класифікацію та можливі шляхи вдосконалення біоактивних керамічних матеріалів, а також деякі результати, досягнуті в цьому напрямі на сьогодні або очікувані в найближчому майбутньому. Щоб правильно сформулювати вимоги до цього типу біокераміки та шляхи їхньої реалізації, доцільно розглянути їхнє місце в загальному безлічі біоматеріалів.

1.1.1 Матеріалознавчі підходи при розробці матеріалів для кісткового ендопротезування

Розробка замінників кісткової тканини знаменується, зі слів професора Л. Л. Хенча, революційним етапом розвитку людства: «Тисячоліття потому відкриття того, що вогонь може перетворити безформну глину на керамічне начиння, привело до виникнення землеробної цивілізації та радикально покращило якість і тривалість життя. Інша революція здійснилася вже в наші часи в галузі використання кераміки в медичних цілях. Це іноваційне застосування спеціально спроектованих керамічних матеріалів для заміни або лікування хворих або пошкоджених частин тіла».

Сучасні методи хірургічного лікування в різних галузях медицини спрямовані не на видалення пошкодженого органа, а на відновлення його біомеханічних властивостей. Теоретичним обґрунтуванням розвитку цих напрямів у хірургії та медичному матеріалознавстві є закон Дж. Вольфа (1872 р.), відповідно до якого кожна регенерація базується на прагненні природи відновити не форму, а функцію. Стосовно кістково-пластичної

хірургії В. Раукс (1893 р.) встановив, що кістка має функціональну форму й будову внаслідок функціонального роздратування клітин, що підсилює живлення кістки та приведе до її збільшення, і навпаки, зменшення живлення призводить до її атрофії.

На сьогодні визначну роль при розробці матеріалів для кісткових ендопротезів відіграють удосконалення технологій протезування суглобів та рівень функціональних результатів. Оскільки проблема захворювань нижніх кінцівок гостро постає у зв'язку зі значним впливом на рівень життя хворого, результати цього питання є ефективнішим. Тому розглянемо докладніше розвиток ендопротезування кісткової тканини на прикладі ендопротезування стегневого суглоба.

Основною проблемою у впровадженні нових матеріалів синтетичного походження було швидке руйнування хрящової тканини, зокрема, на місці вертлужної западини. Розв'язанням цієї проблеми та розробкою першого тотального протезу стегневого суглобу займався П. В. Вілес.

У 1956 році К. М. Сиваш створив найкращий для свого часу ендопротез стегневого суглоба, оскільки, окрім медичної, мав ще й технічну освіту. У своїй конструкції він передбачив ряд технічних рішень, які залишилися «золотим стандартом» без цементного протезування й до цього часу.

Уперше в Україні ендопротезування стегневого суглоба було виконано К. М. Сивашом в м. Харків у 1968 році за участі акад. А. А. Коржа та проф. Н. І. Куліша. Удосконалені варіанти протеза К. М. Сиваша використовувались у Харківському НДІ ім. Ситенко тривалий час із позитивними результатами.

Подальший розвиток та вдосконалення цієї унікальної конструкції в нашій країні було тривалим, що й призвело до відставання в цій галузі. Тому засновником сучасного ендопротезування в усьому світі вважають Дж. Чарнлей. Цей видатний англійський ортопед розробив особисту філософію ендопротезування, яка базувалася на трьох основних принципах, а саме:

- максимальне зниження тертя у вузлі ендопротеза, що досягається поєднанням синтетичної пластикової впадини з металевою головкою малого діаметра (від 22 мм до 26 мм);
- використання кісткового цементу для фіксації компонентів ендопротезу у вертлужній западині та в берцовій кістці;
- чітке застосування асептиків та антисептиків при цих операціях, зокрема профілактичне використання антибіотиків.

Однак реалізація цих принципів була дуже складною.

На сьогодні можна виокремити такі тенденції розвитку проблеми ендопротезування суглобів:

- 1) ефективно впровадження в медичну практику безцементного ендопротезування стегневого суглоба;
- 2) інтенсивно проводяться дослідження більш удосконалених пар тертя;
- 3) розроблені та вдосконалені малоінвазійні технології ендопротезування;
- 4) збільшення витрат на протезування.

У США та Євросоюзі вживають заходів до скорочення витрат та чіткого розподілення категорій пацієнтів для яких можна використовувати дешевші ендопротези. Зважаючи на феноменальні досягнення медичного матеріалознавства останніх років, можливою є поява конструкцій, які будуть здатні не руйнуватися та працювати впродовж усього життя людини. «Ахіллесовою п'ятою» ендопротезування є старіння людського організму, оскільки можливість впливу лікаря на цю частину проблеми вельми обмежена.

1.1.2 Сучасний стан розвитку біоматеріалів для кісткового ендопротезування

Аналіз і узагальнення світових досягнень в галузі створення та застосування нових медичних біосумісних імплантаційних матеріалів для кісткового ендопротезування свідчить про їхні широкі можливості й перспективи розвитку.

Згідно з оцінками експертів, у світі щорічно виконується понад 600 тис. хірургічних кісткових операцій. Загальний ринок біоматеріалів у провідних країнах світу оцінюється так: США – 1,16 млрд доларів, Японія – 430 млн доларів, Європа – 230 млн доларів. За даними аналізу сучасних тенденцій розвитку біоматеріалів найбільшу кількість публікацій присвячено біосумісним полімерам. Кількість досліджень щодо «традиційних» металевих та керамічних матеріалів на основі гідроксиапатиту (ГАП) та трикальційфосфату (ТКФ) також достатньо значна. У більшості напрямів досліджень за кількістю публікацій лідирує США, Японія та Німеччина (рис. 1.1). Частка українських публікацій, що стосується матеріалів для кісткового ендопротезування, найбільш помітна в галузі композитів (0,8 %), кераміки (0,7 %) та металічних матеріалів (0,6 %).

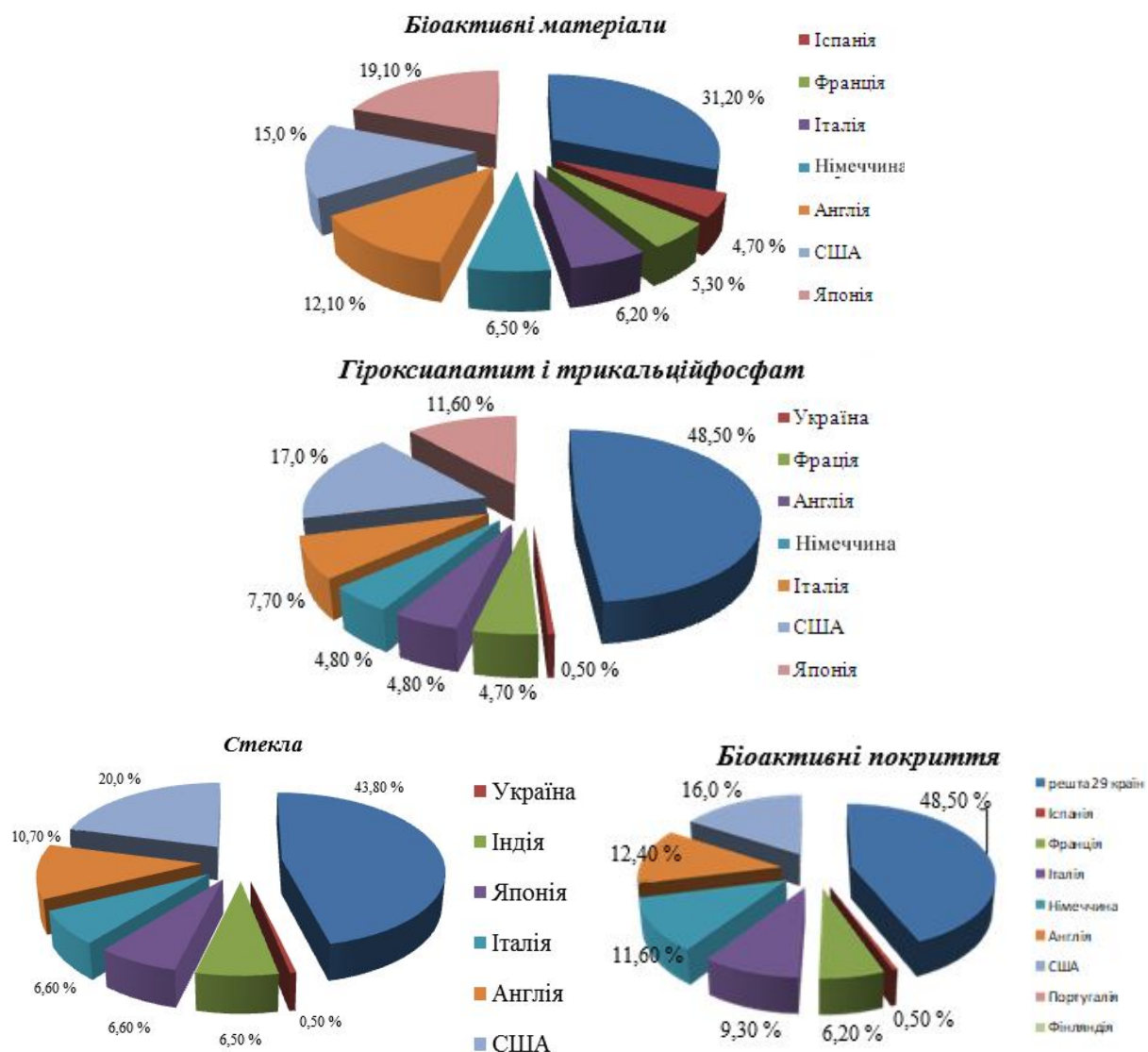


Рисунок 1.1 – Частка публікацій різних країн у БД MSCI стосовно синтезу біоматеріалів для заповнення кісткових дефектів

Однак на сьогодні спроби виготовити штучний кістковий матеріал із природною складною структурою та високою біосумісністю та стабільністю впродовж тривалого часу, який є придатним для клінічного використання, мають лише відносний успіх.

За останні 30 років використано понад 40 різновидів матеріалів (кераміка, метали, полімери) для лікування, відновлення та заміни більше ніж 40-ка різних частин людського тіла, зокрема шкіряні покрови, м'язові тканини, кровоносні судини, нервові волокна та кісткову тканину. Види біоматеріалів та їхні фізичні властивості наведені в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1 – Види та фізичні властивості біоматеріалів

Матеріал	Щільність, г/см ³	Міцність на розтяг, МПа	Міцність на стис- нення, Па	Модуль Юнга, ГПа	Тріщино- стійкість K _{1с} ,	Твердість (за Кнупом)	ТКЛР, $\alpha \cdot 10^{-6}$, 1/°C	Енергія руйнування поверхні, Дж/м ²	Коефіцієнт Пуассона	Теплопро- відність, Вт · м ⁻¹ · К ⁻¹
Гідроксиапатит	3,10	40–300	300–900	80–120	0,6–1,0	400–4 500	11	2,3–20	0,28	–
Трикальційфосфат	3,14	40–120	450–650	90–120	1,20	–	14–15	6,3–8,1	–	–
Біоскло	1,80–2,90	20–350	800–1 200	40–140	2,0	4 000–5 000	0–14	14–50	0,21–0,24	1,5–3,6
Апатитова склокераміка	3,07	215	1 080	118	2,5	–	–	–	–	–
Кварцеве скло	2,20	70–120	–	70	0,7–0,8	7 000–7 500	0,6	3,5–4,6	0,17	1,5
Алюмооксидна кераміка	3,85–3,99	270–500	3 000– 5 000	380–410	3,0–6,0	15 000– 20 000	6–9	7,6–30	0,27	30
Нітрид кремнію	3,18	600–850	500–2 500	300–320	3,5–8,0	22 000	3,2	20–100	0,27	10–25
Карбід кремнію	3,10–3,21	250–600	650	350–450	3–6	27 000	4,3–5,5	22–40	0,24	100–150
Вуглецеві волокна	1,50–1,80	400–5 000	330–360	200–700	–	–	–	–	–	–
Скловуглець	1,40–1,60	150–250	690	25–40	–	8 200	2,2–3,2	–	–	–
Поліетилен	0,90–1,00	0,5–65	–	0,1–1,0	0,4–4,0	170	11–22	500–8 000	0,4	0,3–0,5
Метиметакрилат	1,20	60–70	80	3,5	1,5	160	5–8,1	300–400	–	0,2
Титан	4,52	345	250–600	117	60	1 800–2 600	8,7–10,1	15 000	0,31	–
Ti-A-V сплави	4,40	780–1 050	450–1 850	110	40–70	3 200–3 600	8,7–9,8	10 000	0,34	–
Ti-Al-Nb-Ta сплави	4,40–4,80	840–1 010	–	105	50–80	–	–	17 000	0,32	–
Co-Cr-Mn сплави	7,80–8,20	400–1 030	480–600	230	120–160	3 000	15,6– 17,0	5 000	0,30	–

На сучасному етапі розвитку кісткового ендопротезування актуальною проблемою є розробка «інтелектуальних» матеріалів для кісткової пластики, які визначають у кінцевому результаті успіх хірургічних операцій з усунення кісткових дефектів, а також ступінь функціонального відновлення пошкодженої кісткової тканини як органа загалом. Її розв'язанням інтенсивно займаються вчені багатьох держав світу, зокрема спеціалісти відомих технічних та медичних навчальних закладів вітчизняних та закордонних наукових установ.

Особлива увага при розробці біосумісних кісткових імплантатів приділяється неорганічним біоматеріалам на основі ГАП та ТКФ, вироби з яких (таких закордонних фірм: *Curasan* (Німеччина), *Geistlich*, *Bicon* (США), *Biotech*, *Scientrx* (Франція), *Synthes*, (Швейцарія), ЗАО НПО «ПОЛІСТОН», ООО «Інтермедапатит», (Російська Федерація)), постійно рекламуються на виставках-ярмарках, як, наприклад, «ДЕНТАЛ-РЕВІЮ».

Фосфати кальцію

Перше дослідження щодо застосування фосфату кальцію (трикальцієвого фосфату) *in vivo* відносять до 1920 р. Інтенсивні досліджень у сфері біологічної поведінки ГАП та інших ортофосфатів розпочато лише в 70-х роках ХХ ст., коли Х. Аокі зі співавторами разом із М. Ярчо зі співавторами довели біосумісність ГАП в експериментах *in vivo*. Це стимулювало дослідження взаємодії фосфатної кераміки з тканинами й рідинами живого організму для встановлення механізмів остеокондуктивності. Важливим є відкриття Т. Кокубо ролі вільних радикалів на поверхні матеріалу для процесу осадження апатитоподібних фаз із позаклітинними рідин організму. Приблизно одночасно Г. Н. Берченко зі співавторами та Х. Огуші зі співавторами відкрили ефект позитивного впливу клітин кісткового мозку на біоактивність ГАП-імплантатів і висунули гіпотезу про можливість управління процесом остеогенезу. Це відкриття привело до концептуальної зміни підходу до проблеми заміщення та відновлення пошкодженої кісткової тканини, до клітинних технологій – інженерії кісткової тканини.

Водночас не припиняються дослідження в галузі вдосконалення складів і технології кераміки з метою регулювання її хімічних (кінетика розчинення) та механічних (несуча здатність конструкції) властивостей, мікроструктури (необхідна пористість для забезпечення біологічних потоків) і біологічної поведінки (взаємодія з протеїнами і клітинами).

У наступні роки були вивчені різні ортофосфати, зокрема ГАП. Створені різноманітні композиційні матеріали на основі ГАП, зокрема з біополімерами. Паралельно розробляється цементна технологія заповнення дефектів кісткової тканини та створюються неформовані, тверднучі *in situ* цементні матеріали на основі ортофосфатів. Розробляються керамічні матеріали, призначені для локальної та пролонгованої адміністрації лікарських препаратів в організм людини, що необхідно у разі терапії таких захворювань, як остеомієліт. На сьогодні матеріали на основі ГАП та інших ортофосфатів кальцію широко застосовуються в медичній практиці: в стоматології, травматології та ортопедії. Розробка нових медичних клітинних технологій інженерії кісткової тканини є, мабуть, найперспективнішим і найактуальнішим напрямом, особливо у зв'язку з необхідністю реабілітації хворих після імплантації.

Значний внесок у науку про фосфати кальцію внесли вчені РФ, особливо школи: Інституту загальної та неорганічної хімії імені Н. С. Курнакова РАН (І. В. Тананаєв, В. П. Орловський), Московського Державного університету імені М. В. Ломоносова (Ю. Д. Третьяков, І. В. Меліхов, Б. І. Лазор'як), Російського хіміко-технологічного університету імені Д. І. Менделєєва (П. Д. Саркісов, Н. Ю. Михайленко, Е. С. Лукін, А. С. Власов).

В Україні дослідження синтетичного ГАП медичного призначення розпочато в кінці 1980 років, першу імплантацію такого ГАП виконав В. Н. Лівенець у 1992 р., а вже у 1996 році був отриманий дозвіл на клінічне застосування цього матеріалу в нашій країні. Назва КЕРГАП, запропонована для нього автором, мала означати об'єднання можливостей технології кераміки та властивостей ГАП. Поступово було з'ясовано також й низку недоліків ГАП як імплантаційного матеріалу.

В Україні серед робіт, присвячених проблемам синтезу керамічних кальцій фосфатних біоматеріалів для кісткового ендопротезування найвагомішими є праці: В. А. Дубка, Л. А. Іванченка, Н. Д. Пінчука, В. В. Лашневої, А. В. Шевченко, Е. В. Дудника (Інститут проблем матеріалознавства НАНУ), О. В. Загородько (НУ «Києво-Могилянська Академія»), А. А. Крупи, Т. Н. Фальковської (НТУУ «КПІ»), А. П. Шпака, В. Л. Карбовського (Інститут металофізики імені Г. В. Курдюмова НАНУ), А. П. Головань, Т. В. Крупської (Інститут хімії імені О. О. Чуйки НАНУ), І. В. Солохи, М. Г. Пони (НУ «Львівська політехніка»), А. С. Бережного, С. П. Кривільової, О. В. Бабіч, Г. М. Шадріної (НТУ «ХПІ»), В. І. Жукова (ХНМУ) та авторів навчального посібника О. В. Саввової та О. І. Фесенка (ХНУМГ ім. О. М. Бекетова).

Біоактивні скломатеріали

У медичному матеріалознавстві на сьогодні спостерігається зростання досліджень, присвячених розробці та практичному впровадженню в медичну практику матеріалів, що заміщують різні тканини та органи живого організму. Поряд із металами, органічними та полімерними матеріалами, особлива увага приділяється неорганічним кальційфосфатним і силікатним матеріалам (стекла, ситали й склопокриття), здатним завдяки комплексу необхідних фізико-хімічних і біологічних властивостей заміщувати окремі фрагменти кісткової тканини живого організму.

До переваг цих матеріалів порівняно з широко застосовуваними металами і полімерами й належать: нетоксичність, відсутність негативних реакцій організму та реакцій відторгнення, біоактивність. У низці країн біоімпланти й остеопротези з цих матеріалів загалом позитивно зарекомендували себе при проведенні операцій щелепно-лицевого та вушного відділів кісткового скелета людини (США, Німеччина, Японія, Китай).

Ці матеріали вперше запропонував видатний американський вчений Л. Хенч. Вони були призначені для лікування постраждалих у В'єтнамі американських солдатів (70–80 рр. XX ст.), значна кількість яких, унаслідок масового застосування в'єтнамцями протипіхотних мін, одержала поранення, пов'язані з роздробленням кісток ніг.

Основою більшості біоактивних стекол є так зване скло Хенча 45S5, що має максимальну біоактивність. Хімічний склад цього скла, в мол. %: Na_2O – 24,5, CaO – 24,5, SiO_2 – 45, P_2O_5 – 6. Біоактивність стекол проявляється у досить великій області складів, що дозволяє змінюючи їхній хімічний склад, у широких межах регулювати величину біоактивності та швидкість резорбції скла. Скло – це швидко переохолоджений розплав, у якому відсутні будь-які кристали, тому воно має недостатню міцність і тріщиностійкість. Якщо витримати спеціальний режим охолодження й додати до складу скла центри кристалізації, можна отримати біоситал – склокристалічний матеріал, який має підвищену міцність. У біоактивних ситалах, крім скла, зустрічаються такі кристалічні фази: гідроксиапатит (загальна формула $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{O}, \text{OH}, \text{F})_2$; β -воластоніт – CaSiO_3 ; флогопіт – $(\text{Na}, \text{K})\text{Mg}_3(\text{Al SiO}_{10})\text{F}_2$; вітлокіт – $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

Широкомасштабні дослідження в сфері біоактивних матеріалів для кісткового ендопротезування, що включають синтез біостеклол, біоситалів, біокомполів, біопокриттів, дослідження їхньої поведінки в фізіологічних середовищах та в живому організмі, розробку технічної та сертифікаційної документації, проведення клінічних випробувань проводяться в Німеччині, Японії, США. У РФ на базі Російського хіміко-технологічного університету імені Д. І. Менделєєва (П. Д. Саркісов, Н. Ю. Михайленко, Е. С. Лукін, А. С. Власов) проводяться розробки скломатеріали та імпланти на їхній основі, які відрізняються унікальними медико-біологічними властивостями – характеризуються біосумісністю й біоактивністю стосовно живої кісткової тканини, стимулюють остеогенез, мають протизапальну дію, прискорюють репаративні процеси в пошкоджених кісткових тканинах.

На кафедрі хімії та інтегрованих технологій технології в ХНУМГ ім. О. М. Бекетова на базі «Centre ceramic laboratory» у співпраці з ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М. І. Ситенка АМНУ» Інститутом проблем кріобіології і кріомедицини НАНУ та Ужгородським Національним університетом (кафедра загальної хірургії) проводяться розробки біоактивних склокристалічних матеріалів та покриттів на їхній основі для заміщення кісткової тканини на статично та динамічно навантажуваних ділянках для ортопедії, щелепно-лицевої хірургії та стоматології. Практично підтверджена доцільність використання розроблених біоактивних резорбційних склокристалічних матеріалів як імплантів для регенерації кісткової тканини зі скороченими термінами зрощування близько трьох місяців та біоцидних композиційних покриттів для захисту сталевих панелей в медичних закладах.

1.2 Класифікація неорганічних біоматеріалів, що застосовуються в травматології та ортопедії

1.2.1 Основні поняття та терміни в сфері кісткового ендорпотезування

Основні визначення, терміни, що використовуються в галузі медичного матеріалознавства, запропоновані міжнародними стандартами ISO і прийняті ГОСТом Р 51148-98.

Біоматеріал (БМ) – це нежиттєздатний матеріал, призначений для контакту з живою тканиною для виконання функцій медичного призначення. Біоматеріал може бути *біосумісним і / або біодеградуєчим*.

Біосумісність – це забезпечення бажаної реакції живих тканин на нежиттєздатні матеріали.

Біосумісними матеріалами є матеріали, які діють або функціонують гармонічно й узгоджено при знаходженні в контакті або всередині середовища живого тіла, не спричиняючи захворювань або хворобливих реакцій організму.

Біосумісність – це не повна відсутність токсичності або інших негативних властивостей, а вимога того, щоб матеріал при імплантації поведився адекватно, що дає змогу виконати поставлене завдання.

Аналізуючи наявну інформацію, можна виокремити головні властивості біосумісності матеріалів:

- не викликати місцевої запальної реакції;
- не чинити токсичної та алергічної дії на організм;
- не характеризуватися канцерогенними діями;
- не провокувати розвиток інфекцій;
- зберігати функціональні властивості протягом передбаченого терміну експлуатації.

Біоактивність матеріалу в травматології та ортопедії є інтегральним показником і має оцінюватися насамперед із позиції його здатності до процесів інтеграції з навколишньою тканиною, з включенням механізмів остеоіндукції та остеокондукції.

Остеоіндуктивні матеріали самостійно стимулюють утворення та зростання кісткової тканини на поверхні імплантату.

Остеокондуктивні матеріали сприяють адгезії і поширенню кісткової тканини по поверхні імплантату.

Біодеградуєчі матеріали й пристрої можуть частково або повністю розчинятись, поглинатись макрофагами, включатись у метаболічні та біохімічні процеси і/або замінюватись живою тканиною. Вони можуть перебувати в організмі протягом тривалого періоду часу, достатнього для виконання своєї функції, не викликаючи в ньому розвитку негативних реакцій.

З метою ефективного проектування складів та вибору біосумісних матеріалів важливим є розуміння механізму зрощування кісткового ендопротезу або ділянки кісткової тканини, яка заміщена біосумісним матеріалом. Для цього необхідним є знання суто медичної термінології.

Остеогенез – процес формування кісткової тканини.

Остеокласти – багатоядерні клітини хребетних тварин, що видаляють кісткову тканину за допомогою розчинення мінерального складника та руйнування колагену.

Остеобласти – молоді кісткоутворювальні клітини, які синтезують міжклітинну речовину матриксу. У процесі накопичення міжклітинної речовини остеобласти замуруються в ній і стають остеоцитами.

Фіброретикулярна тканина (пластина) разом із базальною пластиною є складником базальної мембрани. Ретикулярна пластинка з'єднана з базальною за допомогою якірних фібрил.

Грануляційна тканина – молода сполучна тканина, що утворюється в процесах загоєння дефектів у різних тканинах і органах, при організації різноманітних мертвих матеріалів (тромбів, інфарктів, запальних ексудат) та інкапсуляції сторонніх тіл.

Трабекули – пластинки, перегородки й тяжі, що утворюють кістяк органа.

Індекс остеоінтеграції – відношення довжини порожнини представленого кістковою тканиною до показників усього периметра порожнини.

Кортекс – периферична зона клітини, тканини, органа.

Дефінітивні клітини – клітини, які підлягають старінню.

Остеобластичний диферон – сукупність клітинних форм остеоцитів.

Фібробластичний диферон – сукупність клітинних форм фіброцитів.

Фібробласти – клітини сполучної тканини організму, що синтезують позаклітинний матрикс. Фібробласти секретують попередників білків колагену й еластину, а також глікозаміноглікани.

Лімфоїдні клітини – клітини імунної системи, що становлять різновид лейкоцитів групи агранулоцитів, білих кров'яних клітин.

Периодонт – сполучна тканина, яка знаходиться у щілиноподібному просторі між цементом корня зуба та компактною пластинкою, і фіксує корінь зуба в альвеолярній лунці.

1.2.2 Класифікація неорганічних біоматеріалів для кісткової пластики та вимоги до них

Усю історію ортопедії, починаючи з «доісторичних» часів, можна розглядати як історію пошуку біоматеріалів, тобто матеріалів, здатних тривалий час працювати у внутрішньому середовищі організму, виконуючи певну функцію.

Матеріал, який імплантовано в живий організм, не може бути абсолютно інертним, він викликає певну реакцію організму. Реакція організму, точніше результат взаємодії з внутрішнім середовищем живого організму протягом досить тривалого часу, є основною характеристикою біоматеріалу.

Відповідно до класифікації Л. Л. Хенча використовувані сьогодні матеріали для кісткового ендопротезування поділяються на дві групи: **трансплантати** – матеріали природного походження, отримані з донорських кісткових і м'яких тканин людей і тварин, та **імплантати**, – матеріали штучного походження, синтезовані на основі органічних і неорганічних природних сполук (рис. 1.2).



Рисунок 1.2 – Види матеріалів для кісткового ендопротезування

Із застосуванням першої групи матеріалів пов'язано безліч проблем, таких як вилучення, обробка та зберігання донорських тканин тощо. Водночас матеріали цієї групи характеризуються структурою та властивостями натуральних тканин, і у разі своєчасного вилучення й правильної обробки їх використання дає значні практичні результати. Сьогодні розвиток світової біоімплантології спрямований на розширення бази імплантатів з ксено- й алотканин, насичення їх біологічно активними

складниками (чинниками зростання, глікозаміногліканами, морфогенетичними білками) та створення виробів, що поєднують синтезовані матеріали з біологічними.

Матеріали другої групи, до яких належать метали, кераміка, графіт, полімери, скло, ситали, а також композиційні матеріали й покриття на їхній основі, успішно використовуються у разі відповідності властивостей матеріалів характеристикам тканин, які заміщуються, і тривалість їхнього життя в середовищі організму, за оцінками медиків у середньому становить від 10 років до 15 років.

При виборі трансплантатів та імплантатів медичного призначення основною умовою є забезпечення вимог, що включають технологічні параметри, фізико-хімічні характеристики й біологічні властивості та враховують різні аспекти взаємодії поверхні матеріалу імплантату з середовищем організму. Найзагальніші з них можна сформулювати так:

- відсутність алергічних, токсичних, запальних та інших шкідливих реакцій навколишніх тканин на матеріал імплантату;
- відповідність властивостей матеріалу, що імплантується, властивостям замінюваної тканини;
- можливість обробки виробів, що імплантуються, традиційними способами стерилізації;
- рентгеноконтрастність імплантованого матеріалу, що дає змогу стежити за його поведінкою в процесі служби.

Першим кроком на шляху створення концепції біосумісних матеріалів для кісткового ендопротезування стала розробка комплексу вимог до них:

– *медико-біологічні властивості*: нетоксичність і біологічна сумісність, тобто відсутність імунологічних, канцерогенних, бактеріологічних ефектів, алергічних та запальних реакцій організму, злоякісного переродження та травмування тканин і стимулювання процесу утворення кісткової тканини (остеосинтезу);

– *хімічні властивості*: регульована хімічна стійкість у фізіологічному середовищі організму, що забезпечує необхідний «час життя» імплантату (від повної біодеградації протягом певного часу до довготривалої біоінертності), стійкість до окиснення, що виключає накопичення шкідливих продуктів взаємодії в різних органах, відсутність гальваноелектричних явищ, які призводять до металозу навколишніх тканин, тромбостійкість, стійкість до різних видів стерилізації та не руйнуватися при випромінюванні (УВЧ, ЗВЧ, УФ, рентгенівське, гама-випромінювання);

– *механічні властивості*: близькість значень міцносних та пружних характеристик до відповідних показників живої кісткової тканини, висока та тривала міцність (довговічність) при впливі фізіологічного середовища в умовах змінних статичних і динамічних навантажень;

– *технологічні властивості*: простота виготовлення виробів різноманітного розміру та форми, можливість регулювання структури для швидкого проростання кісткової тканини в імплантат, необхідна наявність в останньому наскрізних пор розміром від 100 мкм до 150 мкм, машинооброблюваність (за необхідності) та економічність.

Класифікація біоматеріалів за походженням

З метою репарації кісткових дефектів і відновлення тканин періодонту в останні 40 років минулого століття були розпочаті розробки штучних і біологічних матеріалів для застосування їх при відновних операціях на періодонті (Сі. Крейсі). За своїм походженням матеріали для кісткової пластики можна розділити на такі:

- 1) штучні;
- 2) біологічні;
- 3) композиційні.

Штучні (синтетичні) матеріали

До них належать синтетичні матеріали на основі трикальцій фосфату, гідроксиапатиту, різні типи кераміки, сульфат кальцію (М. Соттосанті) та інші. Ці матеріали стали досліджувати й використовувати в практичній стоматології з кінця 60-х років минулого століття, після встановлення факту співвідношення $Ca / P \approx 1,67$ у гідроксиапатиті кісткової тканини, а конкретніш в трикальцій фосфаті, який сьогодні визнається багатьма дослідниками тією речовиною, при осадженні якої з плазми крові ініціюється процес осифікації (Ньюмен). У пародонтології цю сполуку застосовують для заповнення кишень і кісткових дефектів у вигляді біорезорбуючої кераміки (С. Р. Нельсон).

На сьогодні в РФ створено низку біоімплантатів на основі ГАП («Гідроксіапол», «Полістирол», «Остім-100», «Остім»), які добре зарекомендували себе при відновленні кісткової тканини, насамперед для використання в стоматології при хірургічному лікуванні пародонту (В. К. Леонтьєв, А. І. Воложин). «Гідроксіапол» становить порошок гідроксиапатиту з розміром частинок від 1 мкм до 10 мкм і гранули з розміром від 0,25 мм до 1,0 мм.

Встановлено, що біологічні властивості синтезованого ГАП і матеріалів на його основі здебільшого визначаються способами його отримання, складом домішок, розміром частинок тощо.

Матеріал «Остім 100», який стимулює остеогенез, рекомендується для використання при лікуванні фуркаційних дефектів II класу на нижній щелепі при вертикальному й горизонтальному типі резорбції кісткової тканини.

Зарубіжними виробниками також випускається низка матеріалів на основі трикальцію фосфату – Synthograft, GA-Calcite (Calcitec Inc., USA), Durahatite (Cook Waite Inc., USA), Orthomatrix (Life Core, USA).

Усі перелічені вище матеріали належать насамперед до остеокондуктивних тобто сприяють заміщенню об'єму кісткового дефекту й підтримки певної форми.

Низка штучних матеріалів для оперативної пародонтології розроблені для «спрямованої кісткової регенерації». До найпоширенішої належить продукція фірми – Gore (Flagstaff USA), що випускає мембрани з політетрафторетилену.

Однак застосування лише штучних матеріалів не вирішує проблему репарації всіх тканин періодонту, тобто кістки.

Термін апатит уперше застосував щодо мінералів Вернер у 1788 р. Зараз він позначає сімейство кристалів із формулою:



де М – зазвичай кальцій;

Р – фосфор;

Х – гідроксид аб огалоген, наприклад фтор.

Тільки в 1926 р, у зв'язку з розробкою хімічних і рентгенодифракційних методів аналізу, вдалося довести, що неорганічна частина кісткового матриксу включає до свого складу фосфати кальцію.

Біоактивний *Bioverit* використовується для пластики коренів зубів, хребта й кісток середнього вуха, *Cervital* – кісточок середнього вуха та заміщення кісток верхньої щелепи, *Cerbone A-W* – коренів зубів, кісток хребта, тазу, міжхребцевих дисків.

Комерційні кальцій фосфатні (КФ) матеріали підрозділяються на кераміку, некерамічні матеріали, матеріали з натуральних продуктів і склокераміки.

Кальцій фосфатні матеріали, дозволені до комерційного використання:

1. *Кальційфосфатна (оксидна) кераміка:*

- гідроксиапатит;
- β -трикальційфосфат;
- біфазні кальційфосфати (суміш ГАП і β -ТКФ, 60/40);
- фторапатит.

2. *Некерамічні кальцій фосфатні матеріали:*

- кристалічний апатит із незначною кількістю CaHPO_4 .

3. *Кальційфосфатні матеріали з натуральних продуктів:*

- гідроксиапатит із коралів;
- гідроксиапатит із кісток крупного рогатого скоту.

4. *Склокераміка:*

- Bioglass, Cervital (FRG);
- система $\text{P}_2\text{O}_5 - \text{SiO}_2 - \text{Na}_2\text{O} - \text{CaO}$;
- система $\text{P}_2\text{O}_5 - \text{SiO}_2 - \text{CaO}$;
- система $\text{P}_2\text{O}_5 - \text{TiO}_2 - \text{CaO}$ (+ ГАП);
- система $\text{P}_2\text{O}_5 - \text{SiO}_2 - \text{CaO} - \text{Nb}_2\text{O}_5$ (+ Al_2O_3);
- воластоніт.

Біологічні матеріали

До біологічних матеріалів належать імпланти, які отримані з тканин різних тварин (ксеноматеріали), людини (ауто- й аломатеріали) і біологічно активних молекул білкового та не білкового походження, що характеризуються властивостями факторів росту. Ці вироби зазвичай отримують шляхом обробки різних видів сполучної тканини – шкіри, сухожиль, кісток, хряща та твердої мозкової оболонки.

За властивостями, які остеопластичні матеріали проявляють щодо кісткової тканини, вони поділяються на остеокондуктивні та остеоіндуктивні (див. пп. 1.2.1). Основи цього розділення були закладені в фундаментальних роботах М. Юріст та А. Редді, які показали, що успіх відновлення кісткової тканини залежить від біологічно активних молекул, що входять до складу кісткової тканини. Вони першими запропонували умовне позначення біоматеріалів, що застосовуються для стимуляції росту кісткової тканини як остеокондуктивних і остеоіндуктивних.

Найсприятливішим для імплантації та подальшої біоінтеграції безсумнівно є аутотрансплантати (так званий «золотий стандарт»),

які створюють із власної кістки пацієнта й цим повністю виключаються основні імунологічні й більшість інфекційних ускладнень. Однак такий матеріал повинен виготовлятися безпосередньо перед трансплантацією, в іншому разі медична установа повинна мати кістковий банк для зберігання, що в реальності є лише у спеціалізованих установ через дуже високу вартість приготування й консервації такого роду продукції. Крім того, можливість отримання значних кількостей аутоматеріалів вельми обмежена, а його отримання пов'язано з проведенням додаткових операцій, які можуть викликати травми та незручностей для пацієнта.

У зв'язку з цим у 70-х роках у практичній хірургії пародонта набули поширення матеріали з колагену фірми Collagen Corp. – «Ziderm», які застосовували для заповнення пародонтальних кишень. Цей матеріал отримують зі шкіри телят шляхом кислотно-лужної обробки, наприклад повного розчинення в слабких кислотах, і застосовується у вигляді гелю, який після стерилізації вводять у порожнину або дефект. У РФ аналогічний колаген був розроблений групою вчених, а результатом подальших досліджень стало створення цілого напрямку – колагенопластики.

На сьогодні ксеноколаген здебільшого використовують у композиційних матеріалах і у виготовленні мембран для спрямованої кісткової регенерації.

Значним попитом користуються матеріали, виготовлені з частково або повністю демінералізованої ліофільно висушеної кістки – Allograft, Allogro (Cera-Med, USA), D-Min (Osteotech, USA). Отримання цих матеріалів із кісткової тканини людини базується на низькотемпературній декальцифікації та ліофільного висушування в замороженому стані. Після ретельної перевірки й відповідної стерилізації ці матеріали тестуються як остеоіндуктивні.

Показанням до їх застосування є важка та середня тяжкість пародонтиту з метою відновлення кісткової тканини, зокрема при атрофіях альвеолярних гребенів та усунення кісткових рецесії як патологічних, так і вікових.

Останнім часом з'явилися роботи щодо застосування біоматеріалу «Bio-Oss» (Geistlich Biomaterials Swiss) для хірургічного лікування періодонтитів. Матеріал становить натуральний мінеральний компонент, виділений з кісткової тканини бика. Матеріал випускається у вигляді блоків, гранул або невеликих шматочків, що містять 10 % колагену. Виріб призначений для періодонтальної тканинної регенерації.

Експериментальні дослідження матеріалу показали його ефективність при відновленні кісткової тканини. Біоматеріал «Bio-Oss» сьогодні широко досліджується та з успіхом застосовується для усунення кісткових дефектів, як сам, так і в поєднанні з різними біоматеріалами та біоактивними речовинами.

Композиційні матеріали

До групи композиційних імплантатів включають матеріали, виготовлені у вигляді суміші синтетичних і/або біологічних матеріалів для надання їм синергічних властивостей.

Це велика група матеріалів, зазвичай містять суміші синтетичних і/або біологічних речовин для додання їм додаткових властивостей підсилюють або доповнюють один одного.

У перших остеопластичних матеріалах використовують суміші ГАП і трикальційфосфату – (Syntograft, Alveograft), які або входять до складу матеріалів після їх синтезу або змішуються пізніше.

На основі ксеноколагену шкіри («Ziderm», Collagen Corp., USA) і синтетичного ГАП створено більшість матеріалів для остеопластики, які з успіхом застосовуються сьогодні за кордоном.

У РФ аналогічні композиційні матеріали були розроблені та впроваджені фірмами «Інтермедапатит» і «Полістиро». Було показано, що остеопластичні матеріали – на основі ГАП та колагену ефективні в хірургічному лікуванні.

Значна кількість експериментальних і клінічних досліджень в оперативній пародонтології, особливо останніми роками, була присвячена застосуванню композиційних біоматеріалів, на основі алогенної демінералізованої кістки (DFDBA) і ГАП, DFDBA і морфогенетичних білків тощо (К. Дамієн, К. Перрі). Перелічені матеріали цієї групи тією чи іншою мірою здатні індукувати остеогенез, тобто сприяють формуванню нової кісткової тканини з клітин-попередників у зоні імплантації.

У першому випадку речовини, що входять до складу матеріалу, здатні надавати або самі по собі, або в поєднанні з іншими складниками безпосередній вплив на клітини-попередники й у такий спосіб індукувати остеогенез у зоні імплантації (DFDBA, BMP, фактори росту).

Деякі остеокондуктивні матеріали, які характеризуються певною структурною організацією, здатні формувати так званий «будинок» для кісткових клітин-попередників і в такий спосіб їхню функціональну активність.

В іншому варіанті речовини, що входять до складу матеріалу, самі по собі або в поєднанні з іншими компонентами здійснюють безпосередній регуляторний вплив на кісткові клітини-попередники й у такий спосіб індукують остеогенез у зоні імплантації. Останнє добре доведено для «морфогенетичного кісткового білку» і перехідного епітелію сечового міхура. В обох випадках формується кісткова тканина, але в першому випадку остеогенез відбувається тільки в безпосередній близькості від нативних кісткових структур, тоді як індукція ектопічного остеогенезу можлива в будь-якій сполучній тканині, яка віддалена від кістки.

Отже, при розробці біоімплантатів для хірургічної корекції пародонтиту необхідний комплексний підхід, що враховує та включає речовини, що безпосередньо впливають на метаболізм сполучної тканини, і водночас індукують формування нової кісткової тканини.

У літературі ця критична оцінка ефективних «оптимізаторів» остеогенезу в монографії А. К. Йорданішвілі, який доходить висновку, що успіх багатьох сучасних стоматологічних втручань, пов'язаний не тільки з атравматично операції, але й з використанням засобів, які оптимізують репаративний остеогенез. Науковець А. К. Йорданішвілі зі співавторами наводить дані про позитивний вплив композиції цього препарату з ГАП і трикальцій фосфату на репаративний остеогенез.

Кислі мукополісахариди (в сучасній термінології сульфатовані глікозаміноглікани) здатні активно впливати на метаболізм сполучної тканини, і зокрема на процеси фібрилогенезу колагену.

Фірмою ТОВ «Конектбіофарм», були розроблені оригінальні технології одержання сульфатованих глікозаміногліканів з кісткової тканини, які відрізняються від мукополісахаридів з хрящу якісним складом і ступенем їхнього очищення. Іншою оригінальною розробкою є розробка технології отримання кісткового колагену з ало- та ксенокістки.

Ці розробки стали засадами для створення біокомпозиційних матеріалів для патогенетично спрямованого комплексного хірургічного лікування пародонтиту:

1. «Біоімплант» – гранули, які містять біологічний гідроксиапатит, ксеноколаген і сульфатовані глікозаміноглікани.

2. «Біоматрикс-імплант» – натуральний мінеральний компонент ксенокістки, що випускається у вигляді блоків і крихти.

3. «Біоматрикс» – композиційний біоматеріал на основі кісткового ксеноколагену та ксеноглікозаміногліканів, що випускається у вигляді

блоків, дисків і пластин. Вміст кісткових ксеноглікозаміногліканів не менше 400 мкг/см³ у стерильному вигляді.

4. «Аломатрикс-імплантат» (розроблений спільно з ГУН ЦІТО ім. Н. Н. Приорова) – композиційний біоматеріал на основі кісткового аллоколагену й кісткових алоглікозаміногліканів, що випускається у вигляді блоків. Вміст кісткових алоглікозаміногліканів не менше 400 мкг/см³ у стерильному вигляді.

5. «Остеоматрікс» (розроблений спільно з ГУН ЦІТО ім. Н. Н. Приорова) – композиційний біоматеріал на основі кісткового ксено-колагену, кісткових глікозаміногліканів і натурального мінерального ГАП з ксенокістки.

Класифікація біоматеріалів за реакцією організму

За класифікацією Д. Ф. Вільямса залежно від реакції організму всі матеріали поділяють на *біотоксичні*, тобто викликаючі негативні або патологічні реакції, які накопичуються в живому організмі та проявляються в різному ступені ураження організму аж до летального наслідку (прилеглі тканини відмирають при контакті), і *біосумісні*, тобто такі, які можуть виконувати різні функціональні призначення всередині організму досить тривалий час без акумуляції негативних змін в організмі. При цьому ступінь біосумісності зростає із мінімізацією негативних реакцій організму на матеріал (табл. 1.1).

Реалізація біосумісності, тобто рівноваги біоматеріалу з живим організмом, відбувається внаслідок накопичення змін як у матеріалі, так і в живому середовищі, до того ж види й механізми цих змін дуже різні.

На II конференції з біоматеріалів (БМ) у 1992 р. після всебічного обговорення була обрана низка нових визначень за вже існуючою термінологією використовуваною для характеристики БМ.

Біосумісні матеріали поділяються на три категорії згідно з характером їхньої біологічної реакції з прилеглими тканинами. Для класифікації матеріалів, із яких виготовлені імплантати кісткової тканини, були запропоновані терміни: **біотолерантні, біоінертні та біоактивні матеріали**, які мають такий зміст:

- *біотолерантні* (інкапсулюються шляхом утворення навколо імплантату шару сполучної тканини різної товщини);
- *біоінертні* (не викликають імунних та запальних реакцій);
- *біоактивні* (здатні утворювати безпосередні біохімічні зв'язки з навколишніми тканинами живого організму).

Біотолерантні матеріали, які можуть функціонувати в живому організмі завдяки тому, що їхній негативний вплив нейтралізується за допомогою компенсаторних властивостей організму, наприклад, вони ізолюються від організму (інкапсулюються) шляхом утворення навколо імплантату шару сполучної тканини різної товщини.

Біоінертні матеріали, для яких товщина шару сполучної тканини на поверхні зменшується до кількох клітинних шарів. З неорганічних біоматеріалів до біоінертних належать найбільш хімічно інертні речовини, зазвичай, тугоплавкі оксиди, у яких енергія хімічного зв'язку настільки висока, що живий організм не здатний зруйнувати або замінити цей зв'язок, незважаючи на різноманітність і різнобічність своїх впливів – сольове розчинення у плазмі крові, спільний вплив ферментів, імунних і клітинних систем (фагоцити, лімфоцити, імуноцити, Т-кілери та інші). Завдяки цьому ідеально біоінертні матеріали залишаються незмінними впродовж будь-якого терміну перебування в організмі, не викликають негативних реакцій з боку організму, залишаються нереакційноздатними для різних розпізнавальних систем організму.

Як приклад *біоінертних* матеріалів часто наводять метали (титан та його сплави, неіржавна сталь) та кераміку (діоксид цирконію або алюмінію), які в середовищі організму викликають утворення фіброзної капсули, що ізолює дані матеріали від контакту з живими тканинами й перешкоджає росту нової кістки, а як біоактивні – керамічний ГАП, композиційні матеріали типу біополімер – фосфат кальцію.

Під *біоактивними* матеріалами (БАМ) мають на увазі матеріали, призначені для зв'язування їх із біологічними системами з ланцюгом підвищення ефективності лікування, утворення або заміщення будь-якої тканини, органа або виконання тих чи інших функцій організму.

Біоактивні матеріали розчиняються, що призводить до утворення шару біологічного апатиту та, як наслідок, виникнення хімічних зв'язків між імплантатом та кісткою шляхом активізації кісткоутворювальних клітин. Після приживлення до кісток подібні імплантати здатні витримувати необхідні механічні навантаження.

Згідно з розширеною класифікацією матеріалів В. А. Дубка, залежно від реакції організму всі матеріали поділяють на *біотоксичні*, тобто ті що викликають негативні або патологічні реакції, які накопичуються в живому організмі та проявляються в різному ступені ураження організму аж до летального результату, і *біосумісні*, тобто такі, які можуть виконувати різні

функціональні призначення всередині організму досить тривалий час без акумуляції негативних змін в організмі. При цьому ступінь біосумісності зростає з мінімізацією негативних реакцій матеріалу на організм (табл. 1.2).

Таблиця 1.2 – Види та категорії матеріалів для кісткових ендопротезів

Види	Категорії		Приклади
Біотоксичні			Вуглецеві сталі
			Інструментальні сталі
			Сплави Ni, Co, Cr, V, Bi
			Сплави Cu, Sn та інші
			Карбіди, нітриди, борида, гідриди та інші
Біосумісні	Біотолерантні		Нержавіючі сталі
			Сплави Co, Cr, Mo
			Сплави Ti, Ta, Zr, Au, Pt та інші
	Біоінертні		Al ₂ O ₃ , ZrO ₂ (Y ₂ O ₃), MgAl ₂ O ₄
	Біоактивні	Поверхнево-біоактивні	Керамічний гідроксиапатит
		Біорезорбційні	Наноструктурний гідроксиапатит
			Біостекла
			Біоситали
			Трикальційфосфат
			Резорбційні стекла
			Сульфат кальцію та інші

Біоактивні матеріали. Особливий інтерес із точки зору відновлювальної хірургії становлять біоактивні матеріали, які здатні утворювати безпосередні біохімічні зв'язки з навколишніми тканинами живого організму – твердими тканинами (кісткою) або з м'якими тканинами. Відкриття біоактивних властивостей фосфатів кальцію позначило суттєвий стрибок у можливостях ортопедів, оскільки була, по-перше, доведена можливість утворення дуже міцного й надійного біохімічного зв'язку синтетичного матеріалу з живою кісткою, а по-друге, з'явилося необмежене джерело такого матеріалу для заповнення великих дефектів кістки.

Синтетичний ГАП є близьким аналогом мінеральної речовини, що входить до складу кістки, і хоча до повної аналогії цих речовин досить далеко, навіть у досліджах *in vitro* (у чашці Петрі з фізіологічним розчином)

можна спостерігати, що колаген приєднується кінцями своїх волокон до ГАП настільки міцно, що при натягу завжди рветься волокно колагену, але ніколи – місце його сполучення з апатитом. Детальніші дослідження свідчать, що це відбувається внаслідок утворення на поверхні синтетичного ГАП мікрокристалів, подібних біомінералу кістки, до яких і приєднується колаген, причому чим вище температура спікання синтетичного ГАП і чим досконаліше його кристали, тим повільніше відбувається цей процес.

1.2.3 Класифікація біоактивних матеріалів за реакційною здатністю

Загальною характеристикою всіх біоактивних імплантатів, застосовуваних у травматології та ортопедії, є утворення гідроксикарбонат апатитового (ГКА) шару на їхній поверхні при імплантації. Гідроксикарбонат апатитова фаза еквівалентна за складом і структурою мінеральній фазі кістки. Цей шар росте у вигляді полікристалічних агломератів. Колагенові фібрили, протеоглікани й глікозаміноглікани включаються до їхнього складу. У наслідок цього відбувається зв'язування неорганічної поверхні імплантату з органічними компонентами тканин. Отже, межа розділу між біоактивним імплантатом і кісткою майже ідентична природно виникаючим кордонам розділу між кістками, сухожиллями, зв'язками, що забезпечує оптимальну біомеханіку.

З погляду на склад природної кістки матеріали на основі фосфатів кальцію, завдяки високій біологічній активності, складають найперспективнішу групу біоактивних неорганічних матеріалів для кісткового ендопротезування. До цієї групи належать:

- *біоактивна кераміка на основі фосфатів кальцію*, яку отримують методами керамічної технології. Технологія дає змогу регулювати її якісні та кількісні показники пористості та утворювати відкриті «канальні» структури, які сприяють проникненню кісткових клітин до матеріалу імплантату. Низькі значення міцності пористого ГАП можуть бути збільшені армуванням матеріалу кристалічними фазами: оксидами цирконію, магнію чи ітрію;

- *біостекла та матеріали на їхній основі*, що використовують у вигляді порошків, гранул, блоків та кісткових елементів для виготовлення лікувальних препаратів або ендопротезів, які працюють в умовах незначних навантажень;

– *біокомпозити та біопокриття* є перспективним напрямком у розвитку біоактивних неорганічних матеріалів. Їхня основа – ГАП, біоскло та матеріали на їхній основі. У біокомпозитах біоактивна фаза може бути матрицею, у якій диспергує інша фаза (металева, вуглецева, полімерна), або наповнювачем у полімерній або органічній матриці. При використанні біоматеріалів як покриттів їх наносять на поверхню ендопротезів із неіржавної сталі, сплавів титану та корундової кераміки засобами традиційної для емалювання шлікерної технології або сучаснішими методами нанесення захисних покриттів. Одним із методів покращення механічних характеристик стекол є їхня спрямована кристалізація для одержання біоситалів.

Залежно від цих процесів усі **біоактивні** матеріали можна розділити на дві категорії. До першої категорії належать *резистивні та поверхнево-активні* матеріали, які частково розчиняються в організмі та заміщуються на натуральні тканини, а до другої – *біорезорбційні* матеріали, які повністю розчиняються в організмі та заміщуються на натуральні тканини (табл. 1.2).

Поверхнево-активні матеріали

Серед поверхнево-активних матеріалів особливої уваги заслуговують біологічні властивості керамічних матеріалів із мікроструктурою на основі синтетичного ГАП і подібних йому матеріалів. Вивченню цих властивостей і результатів імплантації таких матеріалів присвячено понад сто тисяч наукових статей, в яких, зокрема, була показана абсолютна нетоксичність більшості цих матеріалів, відсутність імунних та інших негативних реакцій організму, змін у роботі нирок, печінки та інших органів навіть при імплантації значних кількостей таких матеріалів (за умови використання якісних продуктів). Тому ще на першому конгресі імплантологів кальційфосфатна кераміка була визнана світовим співтовариством як «найбільш біосумісна з усіх відомих матеріалів».

Поступово були з'ясовані також недоліки ГАП як імплантаційного матеріалу. Вони пов'язані переважно з тим що ГАП (і, особливо, спечений керамічний ГАП) є прикладом поверхнево-біоактивних матеріалів, тобто зв'язки, які утворюються з кістковою тканиною, як і сам апатит, залишаються практично незмінними в організмі досить тривалий час. Наприклад, дослідження спеченої кераміки з ГАП, імплантованої на вісім років у кістку собаки, виявило тільки сліди поверхневої резорбції.

У процесі імплантації пористої кераміки, гранул або порошку ГАП вони добре проростають кісткою (внаслідок високої остеокондуктивності), проте навіть через тривалий термін (кілька років і більше) місце імплантації становить так званий кістково-керамічний комплекс, структура та властивості якого істотно відрізняються від властивостей кістки, зокрема, міцність і тріщиностійкість кістково-керамічного комплексу поступаються кістці, а більш висока порівняно з кісткою твердість та модуль пружності обумовлюють екранування навантаження прилеглої кістки й стимулюють її резорбцію.

Водночас високодисперсний гідроксіапатит інтенсивніше взаємодіє з організмом, проте він дуже незручний у використанні – має занадто малу насипну щільність, що не дає можливості помістити достатню його кількість у дефект кістки, легко вимивається кров'ю з рани, заважає ушивати рану. Використання композитів з високодисперсного порошку з колагеном або іншим органічним сполучником також виявляється неефективним унаслідок малої кількості гідроксіапатиту в композиті (через велику поверхню такого порошку), а також через труднощі в стерилізації та зберіганні такого композиту.

Згадані недоліки ГАП, а також досвід його застосування та дослідження послужили основою для розробки й вивчення інших біоактивних керамічних матеріалів. Були запропоновані матеріали, біоактивність яких близька до ГАП, але швидкість резорбції набагато вище та процес резорбції проходить до кінця (так звані резорбційні біоактивні матеріали).

Резорбційні біоактивні матеріали

Резорбційні неорганічні матеріали становлять особливий клас матеріалів, у яких основними є саме біологічні властивості – процес, характер і наслідки взаємодії з живим організмом, оскільки всі інші властивості матеріалу – тимчасові, істотні тільки для першого періоду після операції. При їх використанні необхідно обов'язково враховувати неоднорідність і неоднозначність цього процесу, які відображені в запропонованій класифікації біорезорбційних матеріалів (рис. 1.3).

До *резорбційних* матеріалів належать, насамперед, біостекла, біоситали, кальційфосфатна кераміка на основі α - і β -трикальційфосфату $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, октакальційфосфату $\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, дигідрокальційфосфату $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, аморфного кальційфосфату $(\text{Ca}(\text{HPO}_4)_{3x-2}(\text{PO}_4)_{2x-2})$ та ренаніту NaCaPO_4 , а також наноструктурованого гідроксиапатиту з високою

реакційною здатністю. Ці матеріали також утворюють безпосередні біохімічні зв'язки з навколишніми кістками, які внаслідок швидкого процесу розчинності матеріалу імплантату постійно оновлюються.

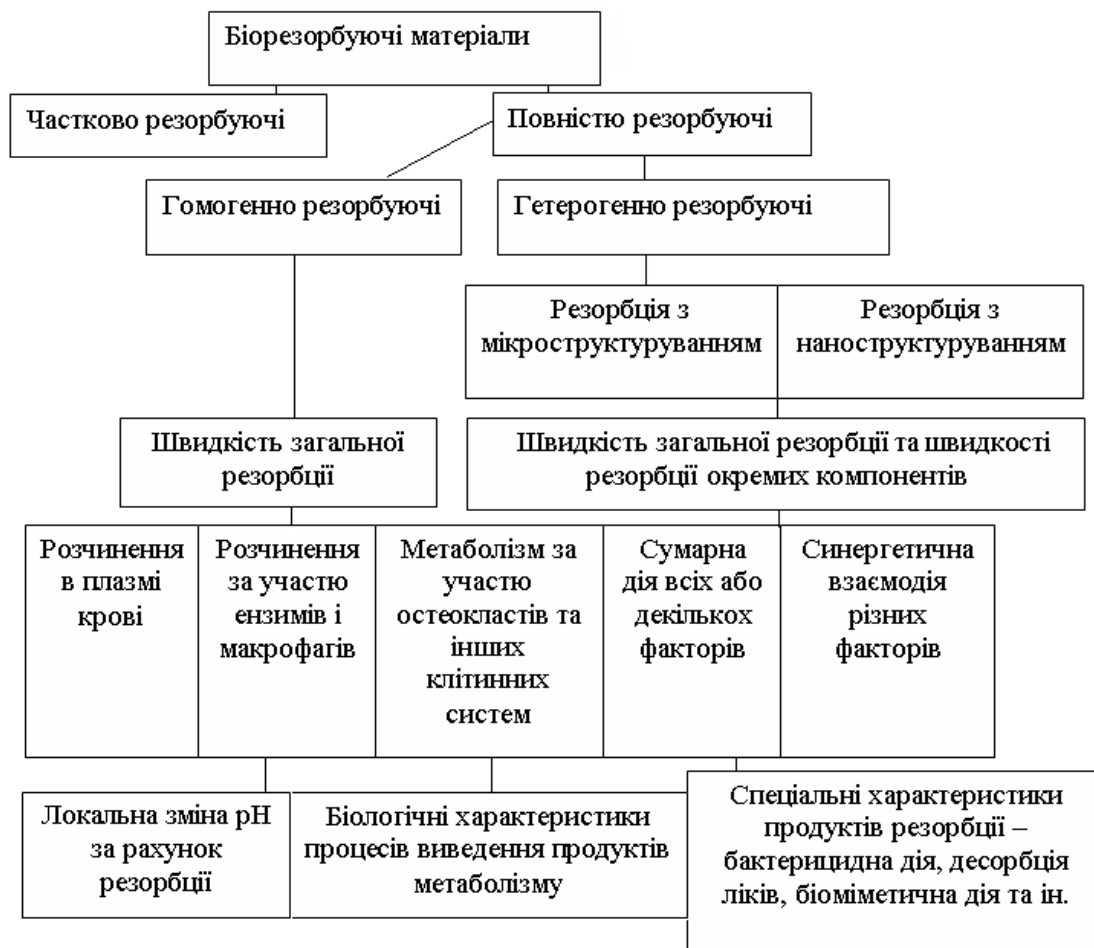


Рисунок 1.3 – Класифікація біорезорбційних матеріалів

Наприклад, з усіх кальційфосфатів найстабільніший в умовах внутрішнього середовища організму є ГАП, а швидше за всіх розчиняється аморфний кальційфосфат. Трикальційфосфат розчиняється в плазмі крові в 23 рази швидше гідроксиапатиту. Ще швидше аморфного кальційфосфату резорбірує в організмі сульфат кальцію CaSO_4 , термін повної резорбції якого становить від чотирьох тижнів до шести тижнів. Його відносять навіть до остеоіндуктивних матеріалів, тобто таких, які здатні викликати й стимулювати остеогенез. У гідроксиапатита та інших кальційфосфатних керамік така властивість проявляється тільки при додаванні в матеріал для імплантації фрагментів живої кістки, а саме остеоцитів або недиференційованих кісткових клітин, хоча можна відзначити, що така можливість майже автоматично реалізується при імплантації

кальційфосфатних керамік у дефект кістки. Через занадто швидку резорбцію, яка перевищує швидкість відновлення кістки, сульфат кальцію (особливо чистий хірургічний гіпс) для заповнення кісткових дефектів не використовують самостійно, а в суміші з ГАП, іншими біоактивними кераміками або з роздробленою кісткою.

Особливо ефективно застосовувати сульфат кальцію як мембрани, тобто наносити хірургічний гіпс зверху біокерамічних гранул або блоку, що заповнює дефект кістки, після чого гіпс швидко твердіє, перешкоджаючи міграції біоактивної кераміки з дефекту. При цьому використовується ще одна унікальна властивість гіпсу – здатність стимулювати проліферацію епітелію – клітини епітелію швидко розростаються на його поверхні, ізолюючи цей матеріал від зовнішнього середовища, що особливо корисно в стоматології. Тому при подібному застосуванні гіпсу в стоматології повне сполучення частин м'якої тканини при ушиванні рани не є обов'язковим – це сполучення досягається завдяки розростанню епітелію. Серед недоліків гіпсу варто виокремити труднощі його використання при значній кровоточивості дефекту. Гіпс непридатний також у тих випадках, коли кістковопластичний матеріал повинен мати властивість інгібітора епітеліальних клітин.

1.2.4 Класифікація скло матеріалів за реакційною здатністю

Розширену класифікацію, за їхньою реакційною здатністю, наведених вище типів імплантатів *in vivo* запропонували О. В. Загородько (табл. 1.2, рис. 1.4) та Дж. Вогель:

- *резистивні скломатеріали з малою реакційною здатністю*, які стійкі *in vivo* тривалий час. Такі матеріали утворюють зв'язки з білками, реалізуючи хемосорбцію. До цієї групи належать різні види апатитвмісних склокерамічних матеріалів (СКМ), наприклад, на основі систем $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5 - \text{Al}_2\text{O}_3 - \text{SiO}_2$ та $\text{Al}_2\text{O}_3 - \text{SiO}_2 - \text{P}_2\text{O}_5$;

- *поверхнево-активні скломатеріали з середньою реакційною здатністю* на основі системи $\text{Na}_2\text{O} - \text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5 - \text{SiO}_2$, які містять кристалічні фази ГАП та КАП. На відміну від попередніх матеріалів, дані СКМ не тільки утворюють зв'язки з білками, але й є джерелом іонів кальцію, які стимулюють утворення нової кісткової тканини;

- *резорбційні скломатеріали з високою реакційною здатністю*, які повністю засвоюється живим організмом, отримують на основі системи $\text{Na}_2\text{O} - \text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5$ із формуванням кристалічних фаз ГАП, КАП та ТКФ.

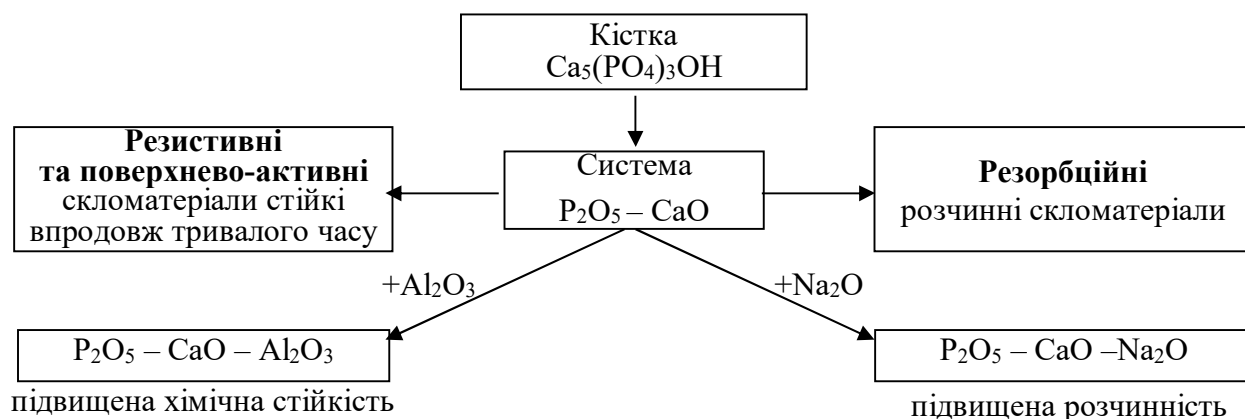


Рисунок 1.4 – Схема класифікації біоактивних скломатеріалів

Найперспективнішою групою матеріалів для одержання біоактивних кісткових ендопротезів зі скороченими строками резорбції є поверхнево-активні та резорбційні СКМ.

Резистивні склокристалічні матеріали

Резистивні склокристалічні матеріали з підвищеною механічною міцністю використовують здебільшого в ортопедії та стоматології на навантажуваних ділянках кісткової тканини. Такі матеріали синтезують на основі стекол системи $\text{CaO} - \text{Al}_2\text{O}_3 - \text{P}_2\text{O}_5$. Як відомо, при введенні у кальційфосфатні стекла й ситали 5 мол. % Al_2O_3 підвищується їхня стійкість до водних і фізіологічних середовищ, що пояснюється «зшиванням» фосфатних структурних елементів іонами-модифікаторами Al^{3+} . Це дає змогу синтезувати біорезистивні ситали в метафосфатній області системи $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5$, які відрізняються досить високою хімічною стійкістю. Апатитова склокераміка на основі наведеної вище системи призначена для заміни кісткових тканин людини, зубопротезування та, порівняно з існуючими матеріалами подібного роду, характеризується більш високими механічними властивостями та кращою сумісністю з живою тканиною.

Резистивні склокристалічні матеріали на основі стекол системи $\text{Al}_2\text{O}_3 - \text{SiO}_2 - \text{P}_2\text{O}_5$ ефективно застосовують для боротьби з раком кісткової тканини. Порошок цієї склокераміки, яку виготовляють зі скломатриці, наповненої механічними мікрочастками фериту літію (LiFe_5O_8) або гематиту ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$), уводять до кісткової тканини, враженої раком. При локальному нагріванні тканини до 43°C в умовах гіпертермії ракові клітини гинуть. При цьому введення $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ дає змогу отримати склокераміку з високою зламостійкістю.

Поверхнево-активні склокристалічні матеріали

До поверхнево-активних склокристалічних матеріалів належать апатит-анортитова, апатит-діопсидова та апатит-воластонітова склокераміка, які застосовуються для одержання ендопротезів з покращеними трибологічними характеристиками розроблена в СНД та за кордоном (табл. 1.3, 1.4).

Склокераміка марок Серабон (1973 р.) та Серавітал (1978 р.) на основі системи $\text{CaO} - \text{SiO}_2 - \text{MgO}$ широко застосовується в кістковому ендопротезуванні завдяки поєднанню біоактивних та механічних властивості.

На сьогодні поверхнево-активні СКМ як остеозаміщувальні матеріали використовуються в щелепно-лицевій хірургії. Матеріали з підвищеними міцносними властивостями, такими як твердість, абразивостійкість, а також із високою хімічною стійкістю розробляють на основі силікофосфатів кальцію та стекол системи ортофосфат магнію – фторапатит – оксид силіцію.

Резорбційні біоактивні склокристалічні матеріали

Резорбційні неорганічні матеріали є особливим класом матеріалів для яких характерна висока біологічна активність *in vivo*. Зважаючи на високу реакційну здатність даних матеріалів, необхідно враховувати особливості їхньої поведінки *in vivo* для оцінки можливості строків їхньої резорбції.

Згадані недоліки ГАП, а також досвід його застосування та дослідження стали основою для розробки й вивчення інших біоактивних керамічних матеріалів. Були запропоновані матеріали, біоактивність яких близька до ГАП, але швидкість резорбції набагато вища і процес резорбції проходить до кінця (так звані резорбційні біоактивні матеріали). Резорбційні неорганічні матеріали являють собою особливий клас матеріалів, у яких основними є саме біологічні властивості – процес, характер і наслідки взаємодії з живим організмом, оскільки всі інші властивості матеріалу – тимчасові, істотні тільки для першого періоду після операції. При їх використанні необхідно обов'язково враховувати неоднорідність і неоднозначність цього процесу, які відображені в запропонованій класифікації біорезорбційних матеріалів (рис. 1.2).

Композиційний матеріал на основі ГАП та чистого хірургічного гіпсу (сульфату кальцію CaSO_4) належить до остеоіндуктивних матеріалів, які здатні викликати та стимулювати остеогенез. У ГАП така властивість виявляється тільки при додаванні в матеріал крихти природної кістки, що містить остецити або недиференційовані кісткові клітини. Для резорбційних кальційфосфатних СКМ така можливість майже автоматично реалізується при їх імплантації в дефект кістки.

Таблиця 1.3 – Характеристики біоситалів, синтезованих у СНД

Назва	Склад		Кристалічна фаза	Механічні властивості
	Базова система	Модифікатори		
Фторapatитовий	CaO–MgO–SiO ₂ –P ₂ O ₅	CaF ₂	Фторapatит, діопсид	$\sigma_{\text{виг}} = 150\text{--}180$ МПа, Н = 4–5 ГПа
Ніобійвмістний	CaO–Nb ₂ O ₅ –P ₂ O ₅	Al ₂ O ₃	Дифосфат кальцію	$\sigma_{\text{виг}} = 70\text{--}130$ МПа, Е = 76 ГПа
Біоактивний КФ	CaO–Al ₂ O ₃ –P ₂ O ₅	TiO ₂ , ZrO ₂		$\sigma_{\text{виг}} = 100\text{--}160$ МПа
Апатит-вітлокітовий	CaO–MgO–SiO ₂ –P ₂ O ₅	–	Гідроксиapatит, вітлокіт	Н = 4,5–5,0 ГПа, $\sigma_{\text{виг}} = 60\text{--}70$ МПа
Біоактивна склокераміка	CaO–MgO–ZnO–Al ₂ O ₃ –SiO ₂ –ZrO ₂ –P ₂ O ₅	TiO ₂ , SnO ₂ , Na ₂ O, LiF	Фосфат кальцію, шпінель, воластоніт	$\sigma_{\text{ст}} = 190\text{--}240$ МПа
Апатитовий М-31	CaO–MgO–Al ₂ O ₃ –SiO ₂ –P ₂ O ₅	–	Гідроксиapatит, даліт	Н = 2 350 МПа
Біоактивний	K ₂ O–CaO–Al ₂ O ₃ –SiO ₂ –P ₂ O ₅ –F	–	Фторapatит, ТКФ	$\sigma_{\text{ст}} = 380$ МПа, Н = 2 430 МПа
Машинооброблюваний	K ₂ O–CaO–MgO–Al ₂ O ₃ –SiO ₂ –P ₂ O ₅ –F	–	Фторфлогопіт, муліт	–

Таблиця 1.4 – Характеристики біоситалів, які синтезовано за кордоном

Назва	Склад		Кристалічна фаза	Механічні властивості	Країна
	Базова система	Модифікатори			
Серавітал	CaO–P ₂ O ₅ –SiO ₂	Na ₂ O, K ₂ O, MgO	ГАП	$\sigma_{\text{виг}}$ до 150 МПа	Німеччина
Серабон		MgO, CaF ₂	Апатит, воластоніт	$\sigma_{\text{виг}} = 178$ МПа; $\sigma_{\text{ст}} = 1\,060$ МПа; Е = 117 ГПа	Японія
Біоверіт	Na ₂ O–MgO–CaO–Al ₂ O ₃ –SiO ₂	P ₂ O ₅ , F ₂	ФАП, ГАП	$\sigma_{\text{виг}} = 140\text{--}180$ МПа, K _{1C} = 2,1 МПа·м ^{1/2}	Німеччина
БГС	MgO–CaO–SiO ₂ –P ₂ O ₅	B ₂ O ₃ , Al ₂ O ₃ , Na ₂ O	ГАП, воластоніт	$\sigma_{\text{виг}} = 140$ МПа; $\sigma_{\text{ст}} = 610$ МПа; Е = 95,5 ГПа	Китай
Кальційфосфатна склокераміка	CaO–P ₂ O ₅	–	Метафосфат кальцію	$\sigma_{\text{виг}} = 640$ МПа; Е = 85 ГПа	Японія
	MgO–CaO–SiO ₂ –P ₂ O ₅	–	ГАП, діопсид, форстеріт	$\sigma_{\text{виг}} = 200$ МПа	
Біосклокераміка	Na ₂ O–CaO–SiO ₂ –P ₂ O ₅	–	Дифосфат кальція	$\sigma_{\text{виг}} = 120\text{--}140$ МПа; $\sigma_{\text{ст}} = 50\text{--}600$ МПа	Китай
Примітка до таблиць 1.3 та 1.4: $\sigma_{\text{виг}}$ – міцність на вигин; $\sigma_{\text{ст}}$ – міцність на стиснення; K _{1C} – критичний коефіцієнт інтенсивності напруг; Е – модуль пружності; Н – мікротвердість					

Здійснено одержання біоактивних резистивних склокерамічних та резорбційних кальційфосфатних стекол у системах $P_2O_5 - CaO - Al_2O_3 - Na_2O$, $P_2O_5 - CaO - MgO - Na_2O$ і $P_2O_5 - CaO - Al_2O_3$. Дослідження фізико-хімічних властивостей СКМ на основі стекол систем $Li_2O - P_2O_5$, $Na_2O - P_2O_5$ та $K_2O - P_2O_5$ у лабораторних умовах (*in vitro*) показали високі результати з точки зору спрямованої контрольованої розчинності, яка дає змогу керувати процесом зрощення імплантату з кісткою.

Отже, особливий інтерес із точки зору відновлювальної остеохірургії, становлять біоактивні резорбційні СКМ, які здатні утворювати безпосередні біохімічні зв'язки з навколишніми тканинами живого організму. Необхідність скорочення строків зрощування імплантатів з кістковою тканиною визначила розвиток резорбційних фосфатних стекол на основі системи $P_2O_5 - CaO - Na_2O$ та СКМ на їхній основі, з механічними властивостями, що відповідають характерним вимогам для навантажених ділянок кісткової тканини.

Вітчизняними науковцями Інституту проблем матеріалознавства імені І. Н. Францевича НАН України розроблені синтетичні біоактивні неорганічні матеріали для пластики кістки, що отримали назву Біокомпозит Синтекістка, які з 2005 р. дозволені для застосування в медичній практиці (Свідоцтво про державну реєстрацію № 3653/2005 від 28.01.2005). За складом вони близькі до мінералу природної кістки, і призначені для вирішення різних завдань хірургічного відновлення кістки при травмах, пухлинах та хворобах кісткової тканини. Крім відомих компонентів (гідроксиапатит, трикальційфосфат, октакальційфосфат, сульфат кальцію, різні біактивні стекла й біоактивні ситали), до складу біокомпозитів Синтекістка введені також компоненти, які надають цим матеріалам біостимулюючі, бактерицидні, а також деякі інших спеціальних біологічних властивостей. По суті, такі матеріали інтегрують і значно розширюють всі відомі властивості біоактивних керамік й дозволяють досить надійно планувати резорбцію та властивості імплантатів, що необхідно для сучасного біоактивного матеріалу.

Біокомпозити «Синтекістка» повністю (для деяких варіантів частково) резорбують у планований час – від шести тижнів до кількох років, заміщаючись кістковою тканиною. Характер резорбції біокомпозита планується й управляється його складом і структурою – від об'ємної резорбції, яка відбувається одночасно у всьому об'ємі матеріалу до

поверхневої резорбції, що охоплює шар матеріалу різної (планованої) товщини та розповсюджується углиб імплантату з біокомпозиту з визначеною швидкістю. Механізм резорбції, взаємодії з різними факторами живого організму й включення біокомпозиту в метаболізм також регулюється технологією матеріалу – від переважної резорбції фагоцитами й розчинення плазмою крові і майже повної нейтральності до остеоцитів до варіантів біокомпозиту, для яких метаболізм завдяки взаємодії з остеокластами більше ніж на порядок перевищує розчинення плазмою крові. Останні типи біокомпозита можуть використовуватися в лабораторній практиці для культивування *in vivo* та оцінки активності остеокластів. Біокомпозити «Синтекістка» не містять органічних компонентів, тому не провокують ніяких негативних імунних реакцій організму, придатні для пацієнтів з ослабленою імунною системою. Завдяки цьому біокомпозити Синтекістка допускають багаторазову сухожарову стерілізацію без всякої зміни біологічних та інших властивостей.

У НТУ «ХП» розроблено біоактивні композиційні матеріали та покриття на основі кальційсилікофосфатних ситалів, зокрема, карбонатвмісні матеріали у поєднанні з хітозаном – постачальником карбонатних фаз та пористі матеріали для кісткового ендопротезування зі скороченими термінами зрощування з кісткою. Наявність КГАП змішаного А-В типу у їхній структурі сприяє інтенсифікації процесу утворення на поверхні розроблених матеріалів *in vitro*, упродовж терміну від 30 діб до 90 діб, апатитоподібного шару зі співвідношення компонентів $\text{Si} : \text{Ca} : \text{P} = 1,0 : 5,0 : 7,1$ необхідним для формування молодої кістки на імплантатах *in vivo*. Встановлена ефективність застосування методу дублювання полімерної матриці для отримання пористих СКМ з розвиненою каналною структурою та розміром пор від 125 мкм до 750 мкм і відкритою пористістю від 17 % до 39 %, що дає змогу створити в живому організмі єдину клітинно-біоматеріальну структуру.

Мікробіологічні дослідження в лабораторії ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М. І. Ситенка АМНУ», Українського НДІ екологічних проблем та Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України підтвердили можливість їх використання як імплантатів у кістковому ендопротезуванні зі строками зрощування близько трьох місяців.

1.3 Біофункціональні властивості біоактивних матеріалів

Загалом біокераміка є ідеальним типом штучного імплантату, оскільки в цьому разі проблеми міцності та біосумісності не виникає взагалі. Труднощі полягають у тому, що доки імплантат не «розсмоктався» і не сформувалася нова кістка, будь-які навантаження протипоказані. А це означає, що пацієнт повинен провести у ліжку декілька місяців і навіть років, оскільки кістки (особливо великі) ростуть повільно. Окрім того, під час «розсмоктування» у кров, лімфу та тканину надходять значні кількості іонів кальцію, фосфату й гідроксиду. Невідомо, як це може вплинути на організм людини в цілому.

Поява різноманітних біоактивних матеріалів поставила питання про порівняльне вивчення властивостей цих матеріалів, більш раціональному виборі та оптимізації всього комплексу характеристик матеріалу, що може виявитися вирішальним для успіху його застосування. Для правильної орієнтації в безлічі таких матеріалів, присутніх на ринку, необхідно докладніше розглянути особливості службових властивостей біоактивних неорганічних матеріалів.

Властивості біоактивних матеріалів, істотні для їх застосування, значно відрізняються від комплексу службових властивостей інших біосумісних матеріалів. Це пов'язано з тим, що поведінка в організмі й вимоги до цих матеріалів принципово різні. Якщо для біоінертних і біотолерантних матеріалів основними є, зазвичай, механічні властивості, а біосумісність – тільки необхідна умова, що дозволяє використовувати їх для імплантатів, які тривалий час знаходяться в організмі, то для біоактивних резорбуючих матеріалів головними є біологічні властивості, що визначають перебіг процесу взаємодії матеріалу з організмом і заміщення імплантату повноцінною кісткою. Механічні характеристики таких імплантатів важливі тільки для першого етапу операції та визначають зручність операції та поведінку імплантату до проростання його кісткою. Основні біологічні характеристики резорбуючих біоактивних матеріалів наведені в таблиці 1.5.

Остання з перелічених властивостей – біофункціональність є, по суті, суперпозицією усіх попередніх властивостей, обрану для забезпечення певної функціональної поведінки матеріалу в організмі. Правильна оцінка перерахованих властивостей дає набагато точніший прогноз поведінки при імплантації кожного конкретного матеріалу й дає змогу

оптимальніше планувати вибір матеріалу для найбільшої ефективності конкретної операції, однак при цьому необхідно враховувати кілька істотних моментів.

Таблиця 1.5 – Біологічні характеристики резорбуючих біоактивних матеріалів

Параметр	Визначення
Біоактивність	Здатність матеріалу утворювати безпосередні біохімічні зв'язки з тканинами живого організму
Біорезорбція	Включення біоматеріалу в процеси метаболізму зі сприятливими результатами для організму
Механізми резорбції	Переважні шляхи взаємодії біокераміки з різними системами організму: остеокластами, розчинення в плазмі крові, макрофагами
Продукти резорбції	Біологічні характеристики продуктів резорбції, шляхи їх використання й виведення з організму
Біодеградація	Зміна властивостей матеріалу під впливом факторів живого організму
Остеоінтеграція	Зрощення біокераміки з кісткою внаслідок утворення безпосередніх біохімічних зв'язків
Остеокондуктивність	Здатність підтримувати вrostання капілярів, що гілкуються та судин із сусідньої кістки, розмноження остеобластів і кальцифікація в тривимірній структурі пор імплантату, тобто заповнення всіх пор імплантату новою кісткою
Остеоіндуктивність	Здатність підтримувати генезис остеобластів і остеокластів, які утворюють нову кістку
Остеогенезисні властивості	Здатність стимулювати утворення кістки внаслідок накопичення та спрямованого розвитку недиференційованих клітин-попередників
Біофункціональність	Здатність імплантату виконувати очікувані від нього біологічні функції

Наприклад, деякі типові характеристики біофункціональних біоактивних матеріалів наведені в таблиці 1.6.

По-перше, в реальному організмі важко виокремити окремі механізми взаємодії матеріалу з організмом, оскільки маємо справу з єдиною складною системою, яка інтегрує різні дії. Оскільки кожному індивідууму властивасвоя реакція на кожне з можливих порушень внутрішнього середовища, реакція на комплексне втручання виявляється ще індивідуальнішою. По-друге, властивості складного за складом матеріалу також не є простою сумою властивостей його компонентів,

оскільки взаємодії з живим організмом дуже притаманні синергетичні ефекти. Нарешті, навіть для найбільш типових представників біоактивних керамік весь комплекс біоактивних і біофункціональних властивостей ще далеко не вивчений, особливо з урахуванням варіабельності цих властивостей завдяки структурному та хімічному факторам. Проте лише такий шлях – максимального врахування наявної інформації про різні біологічні й біофункціональні властивості матеріалів спільно з даними про стан пацієнта – є єдиним правильним і оптимальним для раціонального планування кожної конкретної операції.

Таблиця 1.6 – Характеристики біофункціональності біоактивних матеріалів

Властивість	Характеристика
Тканини, з яким утворюються біохімічні зв'язки	Тверді
	М'які
	Тверді й м'які
Параметри біорезорбції	Перераховані в класифікації біорезорбуючих матеріалів
Характеристики остеоіндуктивності й росту нової кістки	Особливості заміщення біоактивного матеріалу новою кісткою – об'ємне, поверхневе, розміри перехідного шару та швидкість його переміщення тощо
Структура та властивості відновленої кістки	Міцність, структура, модуль Юнга, інтеграція з сусідньою кісткою
Гемостатичний ефект	Присутність, інтенсивність, тривалість
Бактерицидні властивості	Тип мікроорганізмів, інтенсивність, тривалість
Адсорбційні властивості	Тип сорбуючих речовин, умови, тривалість десорбції
Мембранні властивості	Здатність до проліферації епітелію на вільних поверхнях матеріалу
Біоміметичні властивості	Стимулювання визначених фізіологічних процесів шляхом модифікації об'єму або поверхнями біокераміки
Взаємодія з різними системами організму	Інгібування епітеліальних клітин, стимулювання росту кровоносних судин тощо

Необхідно проаналізувати також недоліки біоактивних керамік, що використовуються для пластики кістки. Як очевидно зі сказаного вище, вони обумовлені, переважно, неможливістю точно узгодити вимоги конкретного організму до певної біологічної властивості з параметрами матеріалу імплантату. Розглянемо, наприклад, неузгодженість термінів резорбції імплантату та процесів регенерації кістки. Якщо резорбція імплантату відбувається швидше, ніж регенерує кістка, це еквівалентно нестачі матеріалу для відновлення кістки та в результаті в місці імплантації формується кістка меншого об'єму й меншої щільності,

ніж навколишня кісткова тканина. У разі сповільненої резорбції матеріалу імплантату порушується структура відновленої кістки, оскільки на першому етапі формується кістково-керамічний комплекс, що виникає при імплантації нерезорбуючого ГАП. Подібні порушення можна передбачити при відхиленні від оптимуму будь-яких із перелічених біологічних властивостей матеріалу імплантату.

Оскільки для найефективнішого застосування імплантату в конкретній операції необхідно оптимізувати одночасно кілька (іноді до десятка) різних властивостей матеріалу (дані про які далеко не завжди відомі), абсолютно очевидним стає невідповідність реального матеріалу, який застосовувався практичним хірургом, матеріалу, який був би дійсно оптимальним для даної операції. Тільки колосальні компенсаторні властивості живих організмів пояснюють значну практичну користь і ефективність застосування таких матеріалів.

Отже, на сьогодні синтезовані десятки різних біоактивних неорганічних матеріалів і сотні варіантів їхніх композицій і модифікацій, що характеризуються високою біосумісністю й широким діапазоном різноманітних біологічних і фізико-хімічних властивостей. Однак. «золотим стандартом» пластики кістки, як раніше, вважається використання імплантату з аутокістки, незважаючи на значну травматичність такої додаткової операції, обмежену кількість доступного для видалення матеріалу, великі втрати крові, проблематичну якість такої кістки у багатьох пацієнтів (остеопороз, похилий вік), неможливість або підвищену травматичність аутопластики у молодих пацієнтів.

Це є викликом для сучасного матеріалознавства біоактивних керамічних матеріалів. Причина його, мабуть, обумовлена тим, що наявні на ринку численні матеріали цього класу супроводжувалися недостатньою й рекламно-необ'єктивною інформацією про біологічні та інші властивості. Відомі матеріали принципово нездатні задовольнити потребу в дуже різноманітних, плавно та широко змінюючихся властивостях подібних матеріалів, крім того, до одночасного й якомога точнішого відтворення досить значної кількості таких властивостей. З іншого боку, фірми-виробники уніфікованих матеріалів принципово нездатні задовольнити потребу будь-якої клініки або конкретного хірурга в необхідних матеріалах. Тому на перший план виходять композиційні біоактивні матеріали з регульованими фізико-хімічними та медико-біологічними властивостями (табл. 1.7).

Таблиця 1.7 – Типи біосумісних матеріалів для кісткового протезування та сфери їх застосування

Тип, клас	Матеріал, що використовується	Сфера застосування
Метали та сплави	Неіржавні сталі різного складу, сплави кобальту-хрому-нікелю кобальту-молібдену-хрому; титан і його сплави, зокрема нітинол (нікелід титану); тантал, цирконій, благородні метали: золото та його сплави, родій, платина	Ортопедичні пристрої, хірургічні та стоматологічні імпланти різного призначення, матеріали несучих деталей, вузлів ендопротезів, коронок зубів, мостів, кламерів
Біокераміка	Створені на основі полікристалічних оксидів алюмінію, цирконію, титану, кремнію, нітриду й боридів титану, цирконію тощо, монокристалічні Al_2O_3 (сапфір, лейкосапфір). Отримані за керамічною технологією високо-температурного спікання та під тиском матеріали на основі фосфатів-кальцію (ГАП, ТКФ і їхні суміші)	Кісткові імпланти різного призначення, різної пористості, маси з різною швидкістю біодеградації. Щільноспечені монокристалічні матеріали застосовувалися як протези зубів, хребців
Біоситали	Склоподібні матеріали в системах: $CaO-P_2O_5-B_2O_3-SiO_2$; $CaO-P_2O_5-Al_2O_3-SiO_2$; $CaO-Al_2O_3-P_2O_5$; $CaO-P_2O_5-SiO_2$; $CaO-SiO_2-P_2O_5-Na_2O-K_2O$; $CaO-P_2O_5$; $SiO_2-P_2O_5-Al_2O_3-RO-R_2O$ (де, R-Mg, Ca, Zn, Ba і ін.), R_2-Na, K) та ін. Виробляються з розплаву. При охолодженні отримують біостекла, використовувані самостійно; так і після термообробки кристалізації-виділення кристалічних фаз (моно, поліскладів); біоситали	Розглядаються як найсучасніший клас остеосумісних матеріалів як для внутрішньокісткових імплантатів із регульованою швидкістю біодеградації. Варіабельність складу, широкі технологічні можливості дають змогу виготовляти з цих матеріалів вироби з різною пористістю, міцністю в вигляді компакт-матеріалів, грануляту, геометричних форм (штифти, гвинти, пластини тощо) можуть застосовуватися як покриття на кераміці; в поєднанні з конструкційними матеріалами; у композиціях із наповнювачами
Композиційні матеріали	Різноманітні щільноспечені, пористі, пастоподібні, рідкі матеріали. Як наповнювач застосовують кристалічні порошки та керамічні гранули (ГАП, ТКФ, суміш фосфатів Ca), біоситали, стекла; волокна полісульфоскловуглець, карбід кремнію як матриці й модифікувальних домішок – органічні сполуки (ПММА, РТГЕ), біополімери (колаген, хонсурид, желатин, поліцукри)	Вирішують чисельні клінічні завдання, застосовуються у вигляді пломбувальних композицій для заміщення вузьких, щілиноподібних дефектів, кишень; традиційні склади зубних цементів; модифікувальних покриттів; багатоскладних конструкцій ендопротезувальних пристроїв, що зустрічаються у виробках останніх поколінь фірм США, Франції, ФРН

Саме впровадження композитів на основі резорбційних біоактивних склокерамічних матеріалів здатне задовільнити зростаючі потреби в галузі кісткового протезування та вимоги до них. Вони характеризуються наближеними механічними властивостями до кістки та здатністю до повного її заміщення після імплантації (табл. 1.8).

Таблиця 1.8 – Показники кістки та різних категорій біосумісних матеріалів для ендопротезування

Показники	Кістка	Біотолерантні	Біоінертні	Біоактивні		
		Титановий сплав	Корундова кераміка	Біорезорбційні		Поверхнево-активний
				Біоситал	Біоскло	Спечений ГАП
Механічні властивості						
Щільність, г/см ³	1,8–2,0	4,5	3,9	2,5–2,7	1,8–2,6	3,1
Твердість за Моосом	–	5	9	5–7	5	5
Твердість за Вікерсом, МПа	680–4 000	20 000	12 000–22 000	5 000–6 800	4 000–4 500	4 500–6 000
ТКЛР·10 ⁷ , 1/К	–	99	60–80	80–100	140 ÷ 150	110
Міцність, МПа: на стиснення на згин	90–170 120–180	860–970 780–1 050	3 900–4 900 130	100–2 600 100–160	800–1 200 42	500–1 000 115–200
Модуль пружності, ГПа	18–84	110–130	300–400	100–160	40–140	80–120
Тріщиностійкість <i>K_{IC}</i> , Мпа · м ^{1/2}	2–5	60–100	3,0–8,0	1,0–4,5	2	0,6–1,0
Біологічні властивості						
Капсулювання сполучною тканиною	немає	є	є	немає	немає	немає
Можливість зрощування з кісткою	є	немає	є	є	є	є
Міцність контакту з кісткою на розтягнення	+	–	–	+	+	+
Тип проміжної тканини	Кісткова	Кісткова, на контакті механічне сполучення	Кісткова, на контакті механічне сполучення	Кісткова, повне заміщення	Кісткова, заміщення	Кісткова, повне заміщення
Строк резорбції (роки)	–	–	1–3	0,5–2,0	1–2	не повністю

У ХНУМГ ім. О. М. Бекетова розроблені композиційні біоактивні склокристалічні матеріали та покриття на їхній основі (серії АСЗ, ОС), які характеризуються здатністю до формування апатитоподібного шару впродовж одного місяця та характеризуються бактерицидними властивостями стосовно дії *E.Coli* та *S.Aureus*, що дає змогу попередити розвиток запалювальних процесів при імплантуванні.

Дослідження здатності до мінералізації дослідного СКМ *in vivo* дало змогу встановити наявність у його структурі на 7 добу функціонально активних остеобластів, на 14 діб – високої щільності остеокитів та остеобластів на 30 добу – реорганізацію кісткового регенерату, як показника прискореного процесу мінералізації кісткової тканини з виключенням запалення тканин, що є запорукою довготривалого використання імплантату в умовах *in vivo*.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Розкрити роль попередників кісткових ендопротезів в аспекті сучасного матеріалознавства.

2. Визначити актуальність створення біоактивних матеріалів для кісткового ендопротезування.

3. Проаналізувати використання матеріалознавчих підходів при розробці матеріалів для кісткового ендопротезування.

4. Порокомендувати використання в медичному матеріалознавстві закону Дж. Вольфа.

5. Ким було розроблено перший тотальний протез стегнового суглоба?

6. Яка конструкція тотального протезу кульшового суглобу, який є «золотим стандартом» безцементного протезування?

7. Визначити принципи філософії ендопротезування за Дж. Чарнлеса.

8. Проаналізувати тенденції розвитку ендопротезування суглобів на сьогоднішній день.

9. Проаналізувати сучасний стан розвитку біоматеріалів для кісткового ендопротезування.

10. Спеціалісти яких відомих технічних та медичних навчальних закладів та установ держав світу займаються проблемами кісткового ендопротезування?

11. Які напрями розробок біоактивних матеріалів у світі є найперспективнішими і чому?
12. Роботи яких науковців в Україні, присвячені проблемам синтезу біоматеріалів для кісткового ендопротезування, є найвагомішими?
13. На які групи поділяються відповідно до класифікації Л. Л. Хенча використовувані сьогодні матеріали для кісткового ендопротезування?
14. Сформулювати вимоги до матеріалів при виборі транс- та імплантантів медичного призначення.
15. Визначити відповідність властивостей при виборі біосумісних ендопротезів матеріалам для кісткового ендопротезування.
16. Визначити комплекс вимог до матеріалів кісткового ендопротезування.
17. Проаналізувати історію та перспективи розвитку біоактивних керамічних матеріалів.
18. Сформулювати попередників та тенденції розвитку біоактивних скломатеріалів.
19. Дати визначення основним поняття та термінам у сфері кісткового ендопротезування.
20. Навести класифікацію біоматеріалів за походженням.
21. Навести торгові марки біокомпозиційних матеріалів та перспективні сфери застосування.
22. Навести класифікацію біоматеріалів за реакцією організму.
23. Навести класифікацію біоактивних матеріалів за реакційною здатністю.
24. Навести класифікацію біоактивних скломатеріалів за реакційною здатністю.
25. Навести види та категорії матеріалів для кісткових ендопротезів.
26. Проаналізувати поверхнево-активні матеріали для кісткових ендопротезів.
27. Проаналізувати резорбційні біоактивні матеріали для кісткових ендопротезів.
28. Навести класифікацію скло матеріалів за реакційною здатністю.
29. Навести основні марки та характеристики біоситалів.
30. Проаналізувати основні напрямки розвитку резорбційних біоактивних склокристаличних матеріалів.
31. Навести біологічні характеристики резорбційних біоактивних матеріалів.

32. Проаналізувати характеристики біофункціональності біоактивних матеріалів.

33. Навести сфери застосування біосумісних матеріалів для кісткового ендопротезування.

34. Провести порівняльну оцінку показників кістки та різних категорій біосумісних матеріалів для ендопротезування.

35. Проаналізувати перспективні напрями розвитку біоактивних керамічних матеріалів.

36. Визначити пріоритетність використання біоситалів при заміщенні кісткової тканини при динамічних навантаженнях.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. У якому році й ким створено «золотий стандарт» безцементного протезування стегнового суглоба:

- а) у 1938 році акад. Ситенко;
- б) у 1956 році К. М. Сивашом?

2. Де, коли й ким у перше в Україні було виконано ендопротезування стегнового суглоба:

- а) м. Харків, у 1968 році К. М. Сивашом; б) м. Харків, у 1972 році А. А. Коржом?

3. Хто був засновником сучасного ендопротезування в усьому світі:

- а) Дж. Чарнлес; б) Дж. Вогель?

4. Яка країна лідирує у більшості напрямів досліджень за кількістю публікацій стосовно біоактивних матеріалів для кісткового ендопротезування:

- а) США; б) Японія; в) Німеччина?

5. Яку кількість різновидів матеріалів як кісткових імплантатів використано за останні 30 років:

- а) більше 40; б) більше 50; в) більше 100?

6. Які матеріали за фізичними властивостями серед біоматеріалів, що використовуються у кістковому ендопротезування, є найближчими до кісткової тканини:

- а) Со-Сг-Мп сплави;
- б) апатитова склокераміка;
- в) вуглецеві волокна?

7. До яких років відносять перші дослідження щодо застосування трикальцієвого фосфату *in vivo*:

а) до 1820 р.; б) до 1900 р.; в) до 1920 р.?

8. Коли почали проводитися інтенсивні досліджень у сфері біологічної поведінки ГАП та інших ортофосфатів:

а) із 1870-х р.; б) із 1970-х р.; в) із 1920-х р.?

9. Які матеріали вперше запропонував видатний американський учений Л. Л. Хенч для лікування американських солдатів у В'єтнамі:

а) біоактивну кераміку; б) біоактивні стекла; в) біоактивні ситали?

10. На які групи поділяються матеріали для кісткового ендопротезування відповідно до класифікації Л. Л. Хенча:

а) трансплантати та імплантати; в) остеокондуктивні та остеοіндукційні?

11. Як класифікуються біоматеріали за походженням:

а) біокераміка та біостекла, біоситали;

б) штучні, біологічні, композиційні;

в) остеокондуктивні та остеοіндукційні, інертні?

12. Як класифікуються біоматеріали за реакцією організму:

а) біотолерантні, біоінертні, біоактивні;

б) штучні, біологічні, композиційні;

в) резорбційні, резистивні, поверхнево-активні?

13. Як класифікуються біоматеріали за реакційною здатністю:

а) біотолерантні, біоінертні, біоактивні;

б) штучні, біологічні, композиційні;

в) резорбційні, резистивні, поверхнево-активні?

14. Як класифікуються біоактивні скломатеріали за реакційною здатністю:

а) резистивні скломатеріали з малою реакційною здатністю, поверхнево-активні скломатеріали з середньою реакційною здатністю, резорбційні скломатеріали з високою реакційною здатністю?

б) резистивні скломатеріали з високою реакційною здатністю, поверхнево-активні скломатеріали з середньою реакційною здатністю, резорбційні скломатеріали з низькою реакційною здатністю.

15. Яким біоактивним матеріалам властиве повне заміщення кістковою тканиною при імплантації:

а) наноструктурана біокераміка, біостекла, біоситали;

б) біокераміка, композиційна біокераміка; лейкосапфір;

в) корундова кераміка, титанові сплави, діоксин цирконію?

2 ОСНОВИ СИНТЕЗУ БІОАКТИВНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ КІСТКОВОГО ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ

2.1 Фактори, що обумовлюють біоактивність неорганічних матеріалів для заповнення та заміщення кісткових дефектів

Головним принципом, який покладений в основу отримання біоактивних матеріалів, є відтворення хімічного й фазового складу мінеральної частини людської кістки. Згідно з даними П. Д. Саркісова та Н. В. Бучиліна біоактивність неорганічних матеріалів обумовлена присутністю в їхньому складі оксидів кальцію та фосфору з молярним співвідношенням, близьким до 1,67, яке є характерними для ГАП, що становить основу мінеральної частини кістки.

При дослідженні С. М. Баріновим фосфатів кальцію зі співвідношенням $\text{CaO} : \text{P}_2\text{O}_5$ від 0,5 до 2,0 встановлено, що практично всі вони характеризуються здатністю зв'язуватися з кісткою без капсулювання сполучною тканиною, але максимальна швидкість росту кісткових кліток спостерігається у присутності ГАП ($\text{CaO} : \text{P}_2\text{O}_5 = 1,67$) та вітлокіту ($\text{CaO} : \text{P}_2\text{O}_5 = 1,5$) одночасно.

З погляду на будову та склад кістки синтез біоактивних матеріалів проводять на основі системи $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5$. Наявність оксидів кальцію та фосфору у їхньому складі дозволить забезпечити дифузію іонів кальцію та фосфору *in vivo* для утворення на поверхні матеріалів локальних областей зародкоутворення (нуклеації). Отже, оксиди кальцію та фосфору забезпечують біоактивні властивості, а матриця (керамічна, склоподібна або склокристалічна) – механічні, а саме близькість значень міцносних і пружних характеристик до таких для живої кісткової тканини та високу тривалу міцність (довговічність) при впливі фізіологічного середовища при статичних та динамічних навантаженнях.

Важливим аспектом синтезу біоактивних кальційфосфатних матеріалів є забезпечення об'ємної рівномірної тонкодисперсної кристалізації фосфатів кальцію, а саме ГАП, зокрема, шляхом реалізації лікваційного механізму нуклеації, оскільки утворення мікронеоднорідностей сприяє подальшому розшаруванню скла в передкристалізаційному періоді. Необхідність самоорганізації високоупорядкованої наноструктури кальційфосфатних матеріалів є важливим чинником забезпечення її медико-біологічних, хімічних,

механічних і технологічних властивостей. Відомо, що наноструктуризація в склокристалічних матеріалах відбувається за допомогою кристалізації аморфних структур шляхом флуктуаційного зародження нуклеаторів нанокластерів із подальшим їхнім ростом.

Прояв біоактивості керамічних та скломатеріалів на основі фосфатів кальцію реалізується за рахунок певного рівня їхньої розчинності. Процес розчинення (резорбції) матеріалу по різному виявляється *in vitro* та *in vivo*, але вважається, що при введенні у кісткову тканину, усі матеріали які містять фосфати кальцію підлягають частковій або повній резорбції з подальшою трансформацією у кісткоподібні апатити. Встановлено, що розчинність матеріалу можна регулювати шляхом зміни фазового складу та структури (див. пп. 2.3). Виявлено кореляційний зв'язок між цими параметрами й поведінкою матеріалу у фізіологічному середовищі (див. пп. 3).

2.2 Структура та властивості біологічної кісткової тканини

2.2.1 Склад та структура біологічної кісткової тканини

Важливо знати фізичні, хімічні й механічні властивості природної кістки, оскільки вони дають необхідні кількісні орієнтири при розробці нових матеріалів для виготовлення медичних імплантатів.

Кісткова тканина – різновид сполучної тканини, вона формує кістяк людини й несе опірну, формотворну, захисну функції. Вона слугують одним з органів мінерального обміну, є головним депо неорганічних солей (насамперед солей кальцію). Кристали гідроксиапатиту в людини вагою 70 кг містять 1 200 г кальцію, у той час як у плазмі його є 280 г. Сумарна поверхня кісткових кристалів становить близько 400 000 м² і створює великий плацдарм для обміну іонів.

Кістка – найскладніший природний нанокомпозит, її структура є визначальною в процесах метаболізму за участю мінерального складника. Кістка є мінерально-органічним композиційним матеріалом зі складною мікроструктурою, головними складниками якого є такі:

- 65–70 % неорганічна субстанція – неорганічний складник кісткової тканини (фосфати кальцію);
- 30–35 % органічна субстанція – органічний складник кісткової тканини, або кістковий матрикс (90–95 % з неї – колаген);
- 10 % тканини становить вода у зв'язаному та вільному стані.

Окрім указаних речовин, у кістковій тканині присутні в невеликій кількості інші органічні сполуки (відмінні від колагену білки, поліцукри, ліпіди). Колаген надає тканинам організму необхідну механічну міцність при деформаціях типу розтягування та вигин. Молекули колагену, які складаються з трьох поліпептидних ниток, які закручені спірально, здатні збиратися у волокна діаметром від 100 нм до 2 мкм.

Колаген – це білок, первинна структура якого складається з повторюваних послідовностей триплетів амінокислот гліцин-Х-У, де Х і У позиції частіше зайняті, відповідно, амінокислотами пролином і гідроксипроліну. Ці повторювані послідовності дають змогу трьом колагеновим поліпептидам (так званими альфа-ланцюгами) формувати напівтверді, дуже стабільні триспиральні молекули. Вони можуть бути гомополімерними (три ідентичні альфа-ланцюги) і гетерополімерні (два або три різні альфа-ланцюги).

Окрім іонів Ca^{2+} та груп $[\text{PO}_4]^{3-}$ елементний склад кісткової тканини поданий також іонами Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , F^- , Cl^- та $[\text{CO}_3]^{2-}$ тощо (табл. 2.1). Мінеральний складник природної кістки поряд із кристалічними й аморфними фосфатами кальцію приблизно містить (мас. %): CaCO_3 – 5,90; MgO – 0,72; Na_2O – 0,99; K_2O – 0,07; SiO_2 – 0,04; CO_2 – 3,48; F – 0,07; Cl – 0,08.

Таблиця 2.1 – Хімічний склад кісткової тканини та зубів (у мас. %)

Складові елементи	Хімічний склад кісткової тканини, мас. %	
	Кісткова тканина	Тканина зуба (дентин)
Ca	34,8	35,1
P у вигляді PO_4^{3-}	15,2	16,9
Na	0,9	0,6
Mg	0,72	1,23
K	0,03	0,05
C у вигляді CO_3^{2-}	7,40	5,60
F	0,03	0,06
Cl	0,13	0,01
Неорганічний складник, %	65,0	70,0
Органічний складник, %	25,0	20,0
Вода, %	10,0	10,0
Відношення Ca : P (мол. %)	1,71	1,61

Мінерали кістки відрізняються від мінералів в інших тканинах. Так, зубна емаль складається з призматичних або стержнеподібних кристалів ГАП діаметром близько 4 мкм. Емаль має найбільшу твердість з усіх тканин організму. Дентин представляє собою мінералізовану тканину з розподіленими органічними й мінеральними складовими, подібно такому в кістковій тканині.

Природна кістка включає низку мікроелементів, найважливішими з яких є такі: Cu, Zn, Sr, Ba, Be, Al, Mo, Au, Mn, Fe і Si. Уважається, що дефіцит або збільшення вмісту цих елементів може відігравати вирішальну роль у процесах оновлення кристалічних ґраток кісткових мінералів і визначає її просторову структуру, від якої багато в чому залежать міцносні характеристики тканини.

Виокремлюють до семи рівнів організації (архітектури) кісткової тканини (рис. 2.1), але відтворити досконально її морфологію *in vitro* (досягнути сполучення біологічних та механічних властивостей, як у кістки) не є можливим у найближчий час.

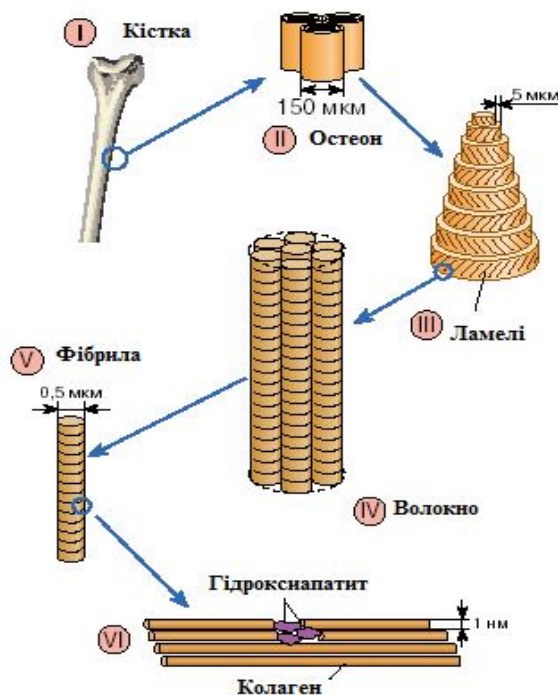


Рисунок 2.1 – Ієрархічні рівні організації кісткової тканини

У дорослої людини розрізняють два основних типи кістки – кортикальна (компактна) і трабекулярна (губчаста) (рис. 2.2). Кортикальна кістка (щільна й компактна) становить зовнішню частину всіх скелетних структур. До 80 % скелета складається з кортикальної кістки, головною функцією якої є забезпечення механічної міцності, але вона може брати участь і в метаболічній відповіді при важкому або тривалому мінеральному дефіциті.

Трабекулярная або губчаста кістка знаходиться всередині довгих кісток, особливо в кінцевих частинах, в тілах хребців, у внутрішніх частинах таза та в інших великих плоских кісток. В її основній речовині міститься менше

неорганічного матеріалу (60–65 %), ніж в основній речовині компактної кістки. Органічна речовина складається переважно з колагенових волокон.



Рисунок 2.2 – Типи кісткової тканини

Губчатий шар представлений тривимірною сіткою балкових і пластинчастих структур – трабекул, які орієнтовані відповідно до середнього вектору статичних навантажень. Трабекула складається з декількох шарів кісткових пластинок (остеонів вони не утворюють) і має один або кілька живильних судин. Міжтрабекулярний простір вистелений ендостом (остеогенні клітини й неактивні остеобласти) і заповнений

гемомоетичною тканиною, пухкою сполучною тканиною й кровоносними судинами. Компактний шар представлений остеонами (гаверсові системи) – кістковими пластинками, які утворюють шарувату структуру, концентрично розташовану біля судин.

Простори між трабекулами заповнені м'яким кістковим мозком. Трабекулярна кістка також забезпечує механічну підтримку, особливо в хребті. Метаболічно вона активніша, ніж кортикальна кістка й забезпечує початкове постачання солей в умовах їхнього гострого дефіциту.

Структурно-функціональною одиницею кістки є остеон, що становить мікроскопічну систему кісткових трубок (циліндрів), вставлених один в одного. Центром системи є живильний канал діаметром від 10 мкм до 100 мкм, всередині якого проходить кровоносний капіляр. Кількість кісткових циліндрів, складників остеону, може коливатися від 4 штук до 20 штук. З остеонів складається компактна речовина кістки, а губчаста речовина кістки становить пористу матрицю. Зовні кістка вкрита тонкою сполучною тканиною (окістям), що містить судини й нерви, які проникають у товщу кістки через так звані живильні отвори.

Кістковий мозок – спеціалізована тканина, розташована в кісткових порожнинах, добре іннервована й васкуляризована.

Структурно кістковий мозок складається із двох великих клітинних ліній: 1) стовбурових кровотворних клітин та їхніх попередників, які забезпечують збереження, підтримку, розмноження й диференціювання всіх категорій кровотворних і лімфоїдних клітин, включаючи клітини, що дають початок гістіоцитам і макрофагам; 2) лінії, що забезпечують підтримку, розмноження й диференціювання остеогенних стромальних клітин.

Стовбурові клітини – це золотий запас організму й при вилученні їх із тканини (що може становити 0,1 % усієї популяції), тканина повинна припинити своє існування. Іншими словами стовбурові клітини – це рідкісні унікальні члени популяції, присутність яких є обов’язковою умовою для збереження тканини.

У дорослому організмі стовбурові стромальні клітини (ССК) кісткового мозку є джерелом регенерації кісткового, хрящового й іншого видів сполучної тканини. Вони створюють кровотворне мікрооточення для нормальної проліферації й диференціювання стовбурових кровотворних клітин. Постійне й інтенсивне відновлення кісткової тканини в постнатальному періоді здійснюється за допомогою остеогенних клітин – остеобластів, попередники яких перебувають у кістковому мозку.

2.2.2 Властивості кісткової тканини

Кістка досить неоднорідна за мікроструктурою й механічними властивостями. Механічні властивості визначаються пористістю (вміст пор від 5 % до 95 %), ступенем мінералізації та орієнтацією волокон колагену.

Головними механізмами зміцнення, які відповідають за високий опір руйнуванню, можливо, є відхилення тріщини межами розділу, і витягування волокон колагену. Руйнування кістки відбувається при деформаціях понад 3 %. Міцність кісткової тканини на стискання обумовлена мінеральним складником – фосфатами кальцію. Жорсткість кістки збільшується зі збільшенням вмісту мінерального складника.

У таблиці 2.2 наведені дані про міцність кортикальної та трабекулярної кісткової тканини. Різниця у властивостях цих тканин визначається відмінностями у складі й мікроструктурі.

Таблиця 2.2 – Механічні властивості кортикальної та трабекулярної кістки

Властивість		Кортикальна кісткова тканина	Трабекулярна кісткова тканина
Міцність на стиснення, МПа	Стегнова кістка	167–230	2–12
	Кістка черепа	97	–
Міцність на вигин та на розтягнення, МПа		50–150	10–20
Деформація до руйнування, %		1–3	5–7
Тріщиностійкість, МПа·м ^{1/2}		2–12	–
Модуль Юнга, ГПа		7–30	0,05–0,5

Показники механічних властивостей кісткової тканини різко знижуються зі збільшенням пористості. Запропоновано екстрапольоване співвідношення як для трабекулярної, так і кортикальної кістки, для опису залежності модуль пружності (E) від пористості (ρ):

$$E = 15 \cdot (1 - \rho)^3.$$

Міцність при стисненні губчастої речовини з проксимальній області великогомілкової кістки становить усього лише близько 3,5 МПа, міцність цієї речовини з головки тазостегнового суглобу знаходиться в межах від 1 МПа до 15 МПа, а міцність кортикальної кістки верхньої суглобової поверхні великогомілкової кістки – від 3 МПа до 23 МПа. За деякими оцінками, міцність кортикальної кістки може досягати значення 150 МПа

2.3 Характеристика мінеральних складових біоактивних матеріалів

2.3.1 Характеристика ортофосфатів кальцію кісткової тканини

Фосфат кальцію у структурі кістки представлений у вигляді закристалізованого або частково закристалізованого гідроксиапатиту (ГАП) або аморфного фосфату кальцію (АФК). Співвідношення між аморфною та кристалічною структурою в кістковій тканині – величина змінна й визначається багатьма факторами, зокрема віковими. При одній і тій самій мінеральній щільності кісткової тканини з мінеральним матриксом, відмінність у співвідношенні змісту ГАП і АФК може досягати 28 %.

Біологічні апатити розглядаються як кальційдефіцитні, нестехіометричні або карбонатомісні і присутні в нерозчинній кристалічній формі, а також у вигляді колоїдних розчинів, які можуть бути описані формулою $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 \cdot [\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3 \cdot [\text{Ca}(\text{OH})_2]$. Загальна формула гідроксиапатиту (ГАП): $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, де $0 \leq x \leq 1$ (тобто співвідношення Ca/P може змінюватись від 1,5 при $x = 1$ до 1,67 при $x = 0$). В кристалічній структурі апатиту можлива часткова заміна катіонів кальцію на інші катіони, наприклад на Sr^{2+} , Ba^{2+} , Be^{2+} , Pb^{2+} . Фосфат-іони можуть заміщуватися на $[\text{SiO}_4]^{4-}$ або $[\text{CO}_3]^{2-}$ замість OH-груп – Cl^- , Br^- , F^- .

Усі ці аніони та катіони мають важливе значення для фізіології кісткової тканини. Наприклад, іони магнію беруть участь у процесах адгезії клітин. Іони фтору регулюють швидкість резорбції кісткової тканини.

Характерною рисою ГАП, який становить кісткові тканини організму, є присутність $[\text{CO}_3]^{2-}$ у його структурі. Карбонат-іон є одним з основних джерел деформації ґраток апатиту, які створюють локальні механічні напруги й дефекти в кристалах ГАП, визначає біологічну активність кісткового апатиту – карбонатапатиту. Карбонат групи в Б-положенні (заміщення груп PO_4^{3-}) збільшують резорбцію кісткової тканини, тобто впливають на процеси розчинення-осадження апатиту за участю позаклітинних рідин організму. Крім того, карбонат-групи відіграють важливу роль у біохімічних взаємодіях тканини з плазмою крові.

Природний гідроксиapatит являє собою кристали гексагональної сингонії від подовжено призматичних до голкоподібних, зібраних в агрегати. Його колір – білий, віскозо-жовтий, зелений. Кристали гідроксиapatиту присутні в кістці у формі пластин розміром 50 нм на 20 нм та товщиною 5 нм, які орієнтовані певним чином відносно осі колагенових волокон. Кристали у вигляді голок представлені довжиною приблизно від 40 нм до 60 нм, шириною 20 нм, і товщиною від 1,5 нм до 5,0 нм.

Кристали апатиту орієнтовані в такий спосіб, що їхня поздовжня вісь паралельна осі фібрил. Співвідношення Ca / P у мінеральній фазі кісткової тканини коливається від 1,37 до 1,67. Параметри кристалічних ґраток апатитоподібних структур не залишаються постійними, а змінюються в процесі росту кристалів. На початкових етапах росту (7–14 діб) утворюються тверді розчини зі структурою, істотно відмінною від структури гідроксиapatиту; зі збільшенням тривалості витримки (14–30 діб) структура зростаючих кристалів наближається до структури гідроксиapatиту.

2.3.2 Характеристика синтетичних ортофосфатів кальцію

Основні види, синтез та структура

Незважаючи на значну кількість ортофосфатів, що кристалізуються в системі $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5$, широке застосування в медицині знаходять лише два – три кальцій фосфат та гідроксиapatит.

Детально питання, пов'язані зі структурою, синтезом і властивостями ортофосфатів кальцію розглянуті в монографіях Дж. Ван Везера та В. Елліотта.

Запропоновано умовно поділяти всі ортофосфати кальцію на дві категорії: низькотемпературні, тобто синтезовані при порівняно невисоких температурах і не піддані термічній обробці для кристалізації продукту синтезу, і високотемпературні, тобто, які підлягають термічній обробці.

Найближчим до природної тканини й найперспективнішими для практичних застосувань є дикальційфосфат дигідрат (ДКФД), октокальцієвий фосфат (ОКФ), так званий випалений гідроксиапатит (ОДА) і аморфний фосфат кальцію (АФК). Присутність усіх цих фосфатів виявлено в кісткових тканинах.

Октокальцієвий фосфат, як вважають, є попередником кристалізації апатиту в зубних і кісткових тканинах. Кристалізація ОКФ при синтезі відбувається утруднено, сам ОКФ може з'являтися як проміжна фаза при синтезі ОДА.

Аморфний фосфат кальцію має співвідношення Ca / P, відповідне такому у ДКФД. Однак висока швидкість розчинення АФК порівняно з ДКФД істотно обмежує можливості його застосування для заміщення кісткової тканини або ремінералізації зубної емалі. У водному середовищі АФК переходить у кальцій-дефіцитний ОДА:



Практичне застосування як матеріалів для імплантування можуть знайти тільки два ортофосфати кальцію, які можуть бути синтезовані при фізіологічних умовах, а саме ДКФД та ОДА.

Саме ДКФД зі структурою брушиту найпростіший за технологією синтезу при температурі, близькій до кімнатної, ортофосфат кальцію. Його розглядають як прекурсор кристалізації ГАП в кістковій тканині в умовах слабколужного середовища ($pH > 7$). Виявлено, що в умовах *in vivo* ДКФД переходить в ОДА, або піддається резорбції, заміщаючи кістковою тканиною. Перетворення ДКФД в ГАП відбувається з виділенням ортофосфорної кислоти відповідно до реакції:



Відповідно до цього, слабколужне середовище нейтралізує ортофосфорну кислоту, яка повинна зрушувати рівновагу в бік утворення ГАП.

Окрім цього, ДКФД легко отримати методом хімічного осадження з розчинів солей кальцію й ортофосфорної кислоти, наприклад нітрату кальцію та (кислого) фосфату амонію. Додавання до реакційної суміші джерела гідроксогруп, наприклад гідроксидів амонію або лужного металу, може привести в осадження ОДА з регульованим співвідношенням Са/Р вище 1,5, що може розглядатися як деяка проміжна сполука між ДКФД і ГАП. Важливо, що ОДА менш схильний до резорбції рідинами організму порівняно з ДКФД і навіть, ніж бета-модифікація трикальцієвого фосфату, який отримують високотемпературним розкладанням ОДА. Однак в кислому середовищі ($pH \leq 5,0$) швидкість резорбції ДКФД стає нижче, ніж швидкість резорбції ГАП і, тим більше, ОДА. Перехід ДКФД в ОДА може бути пригнічений введенням іонів магнію в реакційну суміш.

Важливою властивістю ДКФД є те, що він переважно кристалізується у формі ниткоподібних, стержнеподібних або пластинчастих кристалів, фізичне зачеплення або переплетення яких надає міцність твердому осаду. Ця обставина є досить важливою у зв'язку з тим, що міцність матеріалів на основі синтезованих ортофосфатів кальцію не забезпечується процесами полімеризації структури, як у деяких інших фосфатних матеріалах.

Випалений гідроксиапатит, $Ca_{10-x}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x}(OH)_{2-x}$, є досить складною за хімізмом і структурою сполукою з широкою областю гомогенності (Са/Р від 1,50 до 1,67). ОДА просто синтезувати осадженням із розчинів солей кальцію, ортофосфорної кислоти й гідроксидів при pH більше 7. Продукт синтезу зазвичай рентгеноаморфний або недостатньо закристалізований і складається з субмікронних (нанорозмірних) частинок, часто об'єднаних в м'які агломерати. Агломерати можуть бути зруйновані обробкою висушеного продукту в кульових млинах, агломерування порошку перешкоджає вплив ультразвуку, застосування поверхнево-активних речовин і електролітів. Питома поверхня продукту синтезу може досягати 100 м²/г.

Кристали ОДА подібно апатиту, виявляють у твердих тканинах, морфологія його частинок залежить від умов проведення синтезу. Може бути отримана голкоподібна або пластинчаста форма, властива кристалам апатиту в твердих тканинах зубів і кісток. Розчинність ОДА знижується з підвищенням співвідношення Са / Р, тобто з наближенням до складу стехіометричного ГАП.

На швидкість кристалізації ОДА з розчину можна впливати за допомогою зміни концентрації розчинів, введенням різних домішок, зокрема затравкових нанокристалів попередньо синтезованих ОДА або ГАП. До складу ОДА можуть бути також введені карбонат-іони за допомогою використання карбонату кальцію у вихідній суміші. Карбонат-іони поліпшують біоактивність, але знижують стійкість до біологічної резорбції. Аналогічно, до складу ОДА можуть бути введені іони фтору, що знижують розчинність ОДА.

Традиційно в медичній практиці, переважно, використовують матеріали з високотемпературних ортофосфатів, що обумовлюється з процесами спікання кераміки. Виняток складають кісткові та стоматологічні фосфатно-кальцієві цементи.

Монокальцієвий фосфат (МКФ) не є біосумісним внаслідок кислотної реакції.

Обидві модифікації альфа й бета ТКФ біосумісні та біорезорбуючі більшою мірою, ніж ГАП. Останній є найстійкішим до розчинення (при $pH > 4,7$) ортофосфати, він кристалізується при нагріванні ОДА стехіометричного складу й переходить в оксіяпатит унаслідок часткового розкладання при температурах вище $900\text{ }^{\circ}\text{C}$ у середовищі, що не містить водяної пари. При високих температурах, вище $1300\text{ }^{\circ}\text{C}$ α -ТКФ, розкладається на ГАП і тетракальційфосфат (ТеКФ). Тетракальційфосфат синтезують твердофазним взаємодією ДКФ з карбонатом кальцію, він характеризується високою розчинністю у водних розчинах при $pH < 5$. Його часто використовують як компонента кісткових цементів у поєднанні з більш кислими фосфатами.

Розчинність ортофосфатів кальцію

Можливо, найважливішою властивістю ортофосфатів кальцію є їхня розчинність у водних середовищах, від якої залежить їхня поведінка *in vivo* в організмі людини.

Згідно з ізотермами розчинності при значенні $pH = 7$, відповідні фізіологічним умовам, розчинність ортофосфатів знижується в такому порядку: МКФМ > α -ТКФ > ТеКФ > ДКФД > ДКФ > ОКФ > β -ТКФ > ГАП (рис. 2.3).

У процесі взаємодії ортофосфатів із водним середовищем можуть відбуватися фазові перетворення, наприклад гідроліз α -ТКФ з утворенням ОДА, що супроводжуються зміною розчинності.

Якщо реакція відбувається переважно на поверхні, то така композиційна система (α -ТКФ в центрі й ОГА на поверхні) буде мати розчинність меншу або вихідного матеріалу.

Формування апатитоподібного шару на основі нГАП на поверхні матеріалів відбувається при забезпеченні $pH = 7-11$ до моменту, коли Ca/P досягає 1,67, за наступною реакцією:

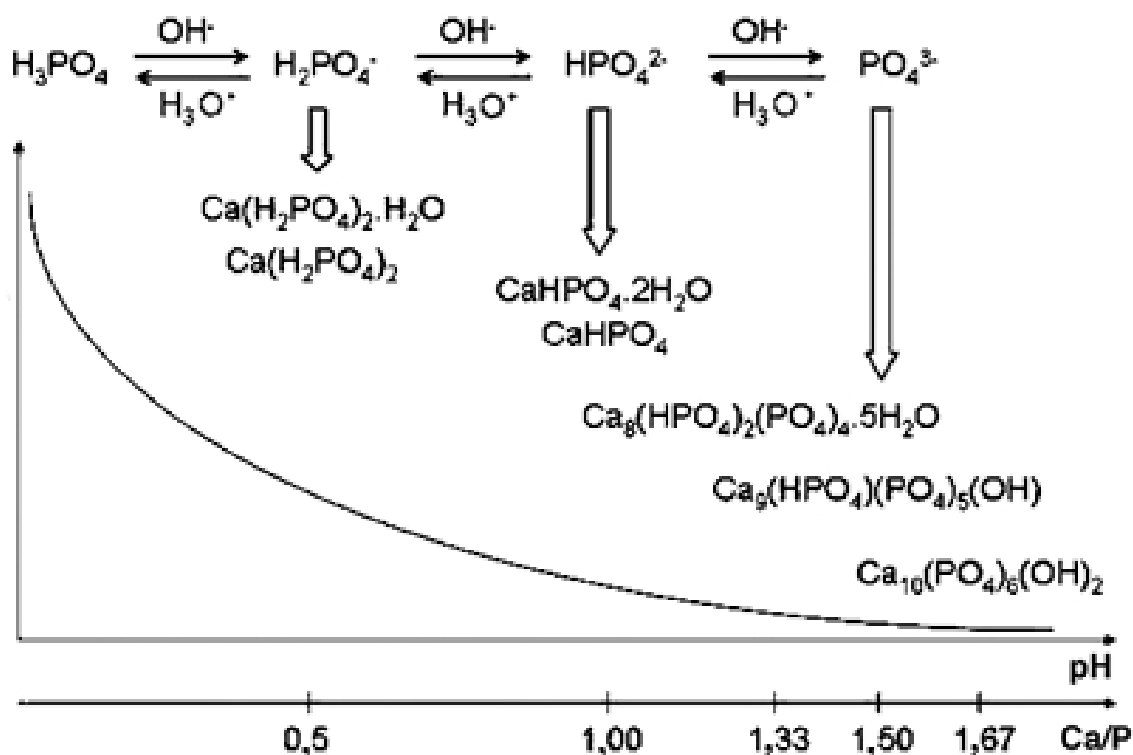
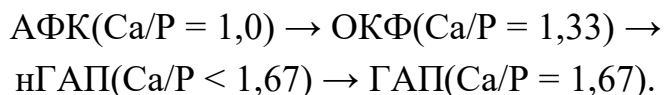


Рисунок 2.3 – Залежність добутку розчинності від значень pH для фосфатів кальцію з різним значенням співвідношення Ca/P

Причиною змінного складу осадженого гідроксиapatиту (ОГА) вважають існування твердих розчинів та малу швидкість перетворення метастабільного нерозчинного фосфату кальцію в ГАП. Варто звернути увагу на те, що у окисному середовищі з $pH < 5$, можливе утворення лише твердих фаз кислих фосфатів моногідрат монокальційфосфату та монокальційфосфат, які не є біосумісними (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Характеристики кристалічних фаз фосфатів кальцію

Види кристалічних фаз фосфатів кальцію	Характеристики кристалічних фаз фосфатів кальцію				
	Співвідношення Ca:P	Добуток розчинності		Інтервал стабільності	Біологічна сумісність
		pPP (25 °C)	pPP (37 °C)		
Низкотемпературні ортофосфати					
Моногідрат монокальційфосфату Ca(H ₂ PO ₄) ₂ ·H ₂ O (МКМФ)	0,5	1,14	–	0–2	Не біосумісний внаслідок кислої реакції
Дигідрат дикальційфосфату CaHPO ₄ ·2H ₂ O (ДКФД)	1,0	6,59	6,63	2–6	Біологічний кальцій фосфат (хімічний аналог кісткового мінералу)
Безводний дикальційфосфат CaHPO ₄ (ДКФ)	1,0	6,9	7,02	2–6**	Не біосумісний внаслідок кислої реакції
Октокальційфосфат Ca ₈ H ₂ (PO ₄) ₆ 5H ₂ O (ОКФ)	1,33	96,6	95,9	5,5–7,0	Біологічний кальційфосфат (попередник кристалізації ГАП)
Осаджений (нестехіометричний, кальційдефіцитний) апатит кальцію Ca _{10-x} (HPO ₄) _x (PO ₄) _{6-x} (OH) _{2-x} (ОГА, н ГАП)	1,5–1,67	85,1	85,1	6,5–9,5	Біологічний кальцій фосфат (хімічний аналог кісткового мінералу)
Аморфний кальційфосфат Ca ₃ (PO ₄) ₂ nH ₂ O (n = 3,0–4,5) АФК	1,0–1,67	25,7–32,7	–	>5	Біологічний кальційфосфат (попередник кристалізації ГАП)
Високотемпературні ортофосфати					
Монокальційфосфат Ca(H ₂ PO ₄) МКФ	0,5	1,14	–	–*	Не біосумісний внаслідок кислої реакції
α-трикальційфосфат α-Ca ₃ (PO ₄) ₂ , (ТКФ)	1,5	25,5	25,5	–***	Біоактивний складник у кісткових цементах
β-трикальційфосфат β-Ca ₃ (PO ₄) ₂ , (ТКФ)	1,5	28,9	29,5		Біологічний кальційфосфат
Гідроксиapatит Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ (OH) ₂ (ГА, ГАП)	1,67	58,4–116,8	117,2	9,5 –12	Біологічний кальцій фосфат
Тертакальційфосфат Ca ₄ (PO ₄) ₂ O (ТТКФ)	2,0	38–44	37–42	–***	Біоактивний складник у кісткових цементах
* – Стійкий при температурі понад 100 °C; ** – умови синтезу: коцентровані розчини солей при температурі понад 60 °C; *** – твердофазний синтез.					

2.3.3 Характеристика кальцій фосфатних стекол

Характеристика складів кальцій фосфатних стекол за проявом до біоактивності

З огляду на будову та склад кістки синтез біоактивних скломатеріалів проводять на основі системи $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5$, у якій можливе отримання як склоподібних, так і склокристалічних матеріалів. Оксиди кальцію та фосфору забезпечують біоактивні властивості, а силікатна матриця, склоподібна або склокристалічна – механічні.

Наявність силіцію на поверхні дослідних матеріалів є необхідною для утворення груп Si-OH , які є нуклеаторами при гетерогенному зародкоутворенні ГАП. Відомо, що в МРО груп Si-OH можуть електростатично адсорбувати іони Ca^{2+} на поверхні матеріалу. Останні притягнуть гідроксильні та фосфатні групи, створюючи умови для пересичення фосфатом кальцію у приповерхневому шарі, який при визначених умовах може мінералізуватися з розчину з утворенням ОГА.

Скло «Bioglass», розроблене Л. Л. Хенчем у 70-х роках ХХ ст. або «біоскло» Хенча 45S5, складу мас. %: $\text{Na}_2\text{O} - 24,5$; $\text{CaO} - 24,5$; $\text{P}_2\text{O}_5 - 6,0$; $\text{SiO}_2 - 45$ є першим об'єктом, на якому була продемонстрована унікальна здатність кальційфосфатумісних скломатеріалів зростатися з живою кістковою тканиною. Це скло було всебічно вивчено фізико-хімічними, структурними, морфологічними, медико-біологічними методами та впроваджено у практику кісткового ендопротезування. Це робить його відмінним кандидатом для використання в тканинній інженерії. Незважаючи на те, що цей матеріал, як відомо, крихкий, він як і раніше широко використовується для посилення росту кістки, оскільки нові форми біологічно активних стекол засновані на боро та боросилікатних композицій. Біотескла також може бути легованими різними елементами, такими як мідь, цинк, або стронцій, які можуть дозволити ріст і утворення здорової кістки.

Незважаючи на численні дослідження протягом останніх 40 років, лише кілька скляних композиції були прийняті для клінічного застосування. У США FDA схвалено стекла 45S5 і S53P4, які складаються з чотирьох оксидів: SiO_2 , Na_2O , CaO і P_2O_5 . Загалом, значна кількість елементів може бути у складі стекол Al_2O_3 , B_2O_3 , Fe_2O_3 , MgO , SrO , BaO , ZnO , Li_2O , K_2O , CaF_2 та TiO_2 , які мають неоднозначний вплив на властивості імплантатів.

Біоактивні стекла на основі боратів мають контрольовану швидкість деградації, для забезпечення швидкості, з якою формується кістки. Так при імплантації в стегно кролика, біоактивного скла 45S5 показали, що проліферація й диференціювання клітин кісток відбувається набагато швидше, ніж для синтетичного гідроксиапатиту. Боратні біостекла також показали придатність для використання як субстрату для вивільнення лікарських засобів у лікуванні інфекції кісткової тканини. Проте викликає занепокоєння можливість вивільнення бору в розчин у вигляді іонів боратів, які є токсичними для організму. Композиція на основі біоскла 45S5 *in vivo*, може мати антибактеріальні властивості, що є перевагою для його використання в періодонтальних хірургічних процедурах. Під час дослідження, проведеному з біосклом 45S5 та біоплівкою *S. Sanguis*, зроблений висновок про те, що біотескла можуть зменшити поверхневий утворенню бактерій, що є важливим для загоєння ран післяопераційної пародонту. Найефективнішим антибактеріальним біоактивним склом є S53P4, яке демонструє інгібуючу дію щодо патогенних мікроорганізмів.

У 1984 за допомогою біоскла 45S5 було відновлено слух пацієнту. Цей матеріал також використовується в щелепі й ортопедії, отже, він розчиняється та може стимулювати природну кістку до самовідновлення. GlaxoSmithKline використовує цей матеріал як активний інгредієнт у зубних пастах під комерційною назвою NovaMin, які можуть допомагати відновити крихітні отвори та знизити чутливість зубів. Біоактивні скла все ще досліджується й ще не досягли свого повного потенціалу використання.

Клас стандартних стекол, який вказує на здатність до формування апатиту на їхній поверхні в модельній рідині організму та при імплантації в організм тварини визначається хімічним складом (рис. 2.4).

Склади біоактивних стекол, для яких є характерним формування шару апатиту на їхній поверхні, наведені в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4 – Вміст оксидів у складі біоактивних стекол

Стандартні стекла	Вміст оксидів у складі, мол. %		
	Na ₂ O	CaO	SiO ₂
Скло А	25	25	50
Скло В	22,5	22,5	55
Скло С	20	20	60

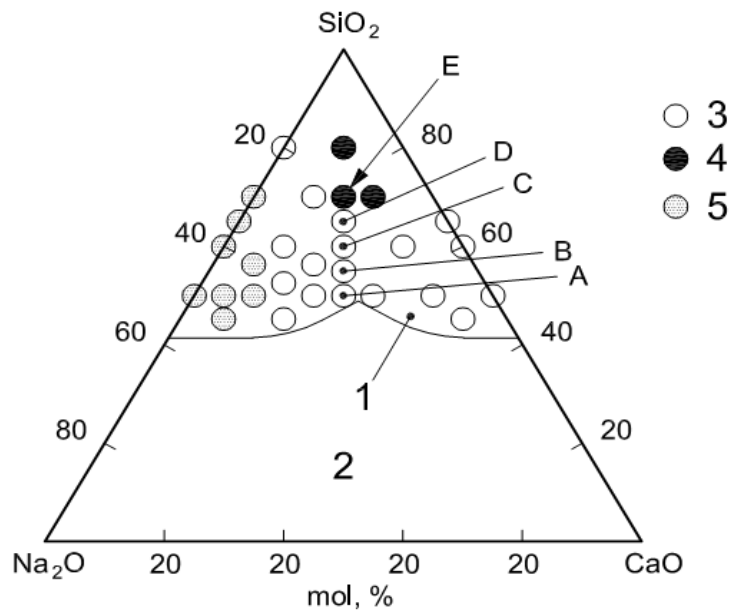


Рисунок 2.4 – Діаграма $\text{Na}_2\text{O} - \text{CaO} - \text{SiO}_2$ з областями складів стекел:
 1 – склоутворення; 2 – стекла не утворюються; 3 – формування шару апатиту;
 4 – шар апатиту не утворюється; 5 – розчинення

На сьогодні розроблена значна кількість біоактивних скло матеріалів та покриттів, які характеризуються високою здатністю до формування міцного зв'язку між біоактивним матеріалом та кістковою тканиною (рис. 2.5.).

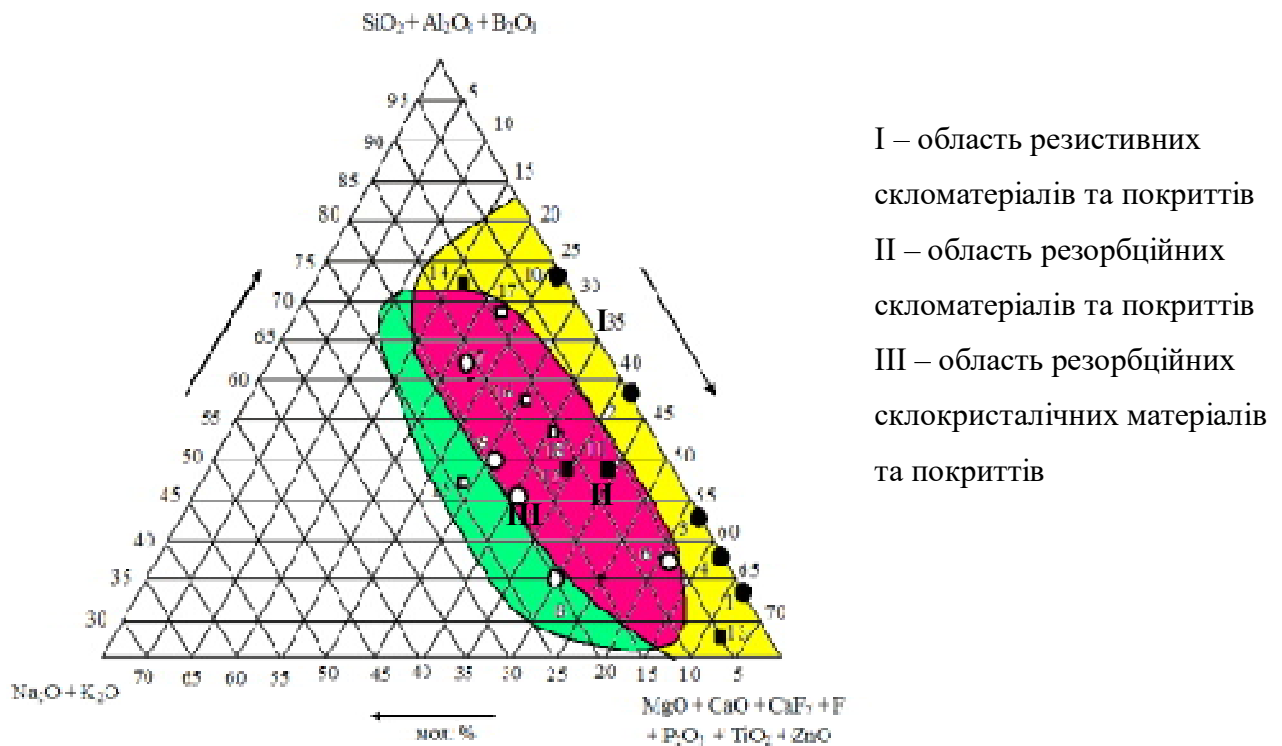


Рисунок 2.5 – Область складів, резистивних, резорбційних скломатеріалів та покриттів

Оцінка біоактивності скломатеріалів

Встановлення критерію реакції скла GR обумовлено необхідністю оцінки можливості формування апатитового шару на поверхні біоскла в умовах *in vivo* – як основного показника їхньої біологічної активності. Марія Брінк зі співавторами, встановила залежність складу скла (мас. %) від ступеня його реакції в умовах *in vivo*, яка може бути описана співвідношенням:

$$GR = -3,90 + 0,18 \text{ Na}_2\text{O} + 0,11 \text{ CaO} + 0,48 \text{ P}_2\text{O}_5 - 3,20 \cdot (\text{P}_2\text{O}_5)^2 / \text{SiO}_2.$$

Реакцію скломатеріалів в умовах *in vivo* прогнозували відповідно до таких значень GR:

- 1 – інертне скло;
- 2 – утворення силікагелю;
- 3 – пошарова структура силікагелю та кальційфосфатного шару;
- 4 – одночасна наявність силікагелю та кальційфосфатного шару (скло біоактивне).

Необхідно взяти до уваги, що наведена формула визначення GR приведена для біоактивних стекел, для яких визначальною умовою реакції *in vivo* є їхня розчинність. Що стосується СКМ, то GR залежить як від розчинності склофази, так і від розчинності кристалічної фази. Тому для СКМ розрахунок GR не є достатнім, а визначається тільки для прогнозування біоактивності певного складу модельного скла.

Розчинність склоподібних і склокристалічних кальційвмісних матеріалів

Розчинність склоподібних і склокристалічних кальційвмісних матеріалів здійснюється за механізмом іонообмінної дифузії (вилуговування) компонентів катіонної ґратки матеріалу (насамперед найрухливіших катіонів натрію та кальцію) та компонентів навколишнього середовища. Процес розчинення фосфатних стекел складається з кількох стадій, у яких беруть участь слабо зв'язані й рухливі модифікатори, (наприклад катіони кальцію), так і склоутворювач (оксид фосфору), присутній у структурі скла у вигляді фосфатних аніонів (PO_4^{3-} , PO_3^- та інші). У розчині після термостатування спечених матеріалів є і іони Ca^{2+} , і фосфатні аніони різного складу, такі як HPO_4^{2-} , H_2PO_4^- , здатні утворювати в розчині низку сполук, які характеризуються

слабкокислою реакцією. При цьому і рухливість катіону, і склад фосфатних аніонів визначаються структурою та складом залишкової склофазы, а загальна розчинність матеріалу залежить від розчинності скловидної та кристалічних фаз. Розчинність пірофосфатів кальцію, титану й цирконію у водних розчинах є незначною, тому розчинність біоактивних матеріалів, у цьому випадку, визначається властивостями залишкової склофазы.

Процес розчинення (резорбції, деградації) матеріалу по-різному виявляється в експериментах (*in vitro* та *in vivo*), але вважається, що при введенні у кісткову тканину усі матеріали які містять фосфати кальцію підлягають біодеградації з наступною трансформацією у кісткоподібні апатити. Розчинність можна регулювати шляхом зміни хімічного складу, співвідношення $\text{CaO} / \text{P}_2\text{O}_5$ і структури. Існує кореляційний зв'язок між цими параметрами й поведінкою матеріалу у фізіологічному середовищі.

Процес розчинення фосфатних стекел складається з декількох стадій: за механізмом іонообмінної дифузії компонентів катіонних ґраток матеріалу (насамперед найрухливіших катіонів натрію та кальцію) та компонентів навколишнього середовища (вилуговування) і склоутворювача (оксид фосфору), присутнього в структурі скла у вигляді фосфатних аніонів (PO_4^{3-} , PO_3^- та інші). У розчині після термостатування спечених матеріалів є іони Ca^{2+} і фосфатні аніони різного складу, такі як HPO_4^{2-} , H_2PO_4^- , здатні утворювати в розчині низку сполук, які характеризуються слабокислою реакцією. При цьому і рухливість катіону, і склад фосфатних аніонів визначаються структурою та складом залишкової склофазы, а загальна розчинність матеріалу складається з розчинності скловидної та кристалічних фаз. Розчинність кристалічних пірофосфатів кальцію, титану й цирконію у водних розчинах незначна, тому розчинність матеріалів у цьому випадку визначається властивостями залишкової склофазы.

Вплив іонів кальцію на механізм розчинення метафосфатного скла в кислому середовищі відрізняється від нейтрального: у нейтральному середовищі спостерігається лінійна залежність втрат у вазі з часом, у кислому розчині швидкість розчинення на початку постійна, а потім зменшується. Іони кальцію є інгібіторами розчинення, оскільки вони можуть обмінюватися з іонами натрію в гідратованому шарі. Наявність воластоніту й кристалів Na-Ca-силікату уповільнюють зрощення скла з кісткою.

Роль структурних параметрів у процесі вилугування біостекол

Рухливість катіонів, які беруть участь у процесі вилугування, залежить насамперед від їхнього іонного радіуса: дрібні катіони (Na^+) вилуговуються істотно швидше, аніж більш великі (Ca^{2+}). Дифузія катіонів одного типу, наприклад натрію, зі свого боку, визначається структурними параметрами (ступенем зв'язаності структурного каркаса, міцністю зв'язку катіона з цим каркасом та інше), які забезпечують процеси переносу в матеріалі заданого хімічного складу.

Роль зазначених структурних параметрів у процесі вилугування катіонів натрію було продемонстровано при вивченні поведінки низькокремнеземистих біостекол системи $\text{Na}_2\text{O} - \text{CaO} - \text{SiO}_2 - \text{P}_2\text{O}_5$ у воді й фізіологічних розчинах. Дослідні стекла характеризуються деполімеризованим фосфоркремнійкисневим каркасом, ступінь зв'язаності (f_{Si}) якого змінюється в межах 0,32–0,35. Фосфоркремнійкисневий каркас поданий шаруватими та ланцюжковими радикалами. Низький ступінь зв'язаності каркаса стекл визначає високий рівень їхньої розчинності: при обробці у воді впродовж 48 год втрати маси зразків досягали 2 %, вихід іонів натрію – $(100\text{--}150) \cdot 10^{-6}$ г-іон/м, $pH - 8,5$.

Для зниження pH середовище (для забезпечення утворення апатиту на поверхні імплантату pH середовище не має перевищувати 7,3) у серії зразків стекл проводили заміну частини Na_2O на P_2O_5 при постійному вмісті SiO_2 і CaO , хоча можна було припускати, що зниження концентрації Na_2O в стеклах призведе до небажаного в цьому випадку зменшення їхньої розчинності. Однак, експериментальні результати показали, що при підвищенні вмісту P_2O_5 від 1 мол. % до 5 мол. % за допомогою Na_2O розчинність стекл збільшується, незважаючи на зниження загальної концентрації катіонів-модифікаторів і підвищення ступеня зв'язаності структури скла. Цей факт свідчить про те, що при розчиненні даних стекл визначальну роль відіграє дифузійна рухливість катіонів-модифікаторів, тобто міцність їхнього зв'язку з аніонним складником скла. У цьому разі відбувається перерозподіл катіонів натрію зі кремнійкисневих угруповань типу $(\text{SiO}_3)\text{O}^-$ до фосфоркисневих типу $(\text{P}_2\text{O}_4)\text{O}_2^-$ і $(\text{P}_n\text{O}_{4+n})\text{O}_n^-$ – для компенсації їхнього негативного заряду. При цьому кремнійкисневі групи $(\text{SiO}_3)\text{O}^-\text{Na}^+$ перетворюються у групи SiO_4 , підвищуючи ступінь зв'язаності структури скла. Унаслідок високої поляризації немісткового кисню у фосфоркисневому тетраедрі міцність зв'язку катіонів натрію з аніонною складовою в групах типу $(\text{P}_2\text{O}_4)\text{O}_2^-\text{Na}^+$

нижча, аніж у групах $(\text{SiO}_3)\text{O}^-\text{Na}^+$, що й обумовлює більш високу розчинність стекол з меншим вмістом Na_2O .

Введення до складу біостекол і матеріалів на їхній основі таких компонентів, як Al_2O_3 , B_2O_3 , TiO_2 , CaF_2 , MgO , ZnO , NbO та інших, істотно впливає на рівень, механізм і кінетику розчинності (і відповідно на їхню біоактивність). Підтвердженням цього можуть служити дослідження поверхні деяких силікатних стекол, які були оброблені у водних розчинах.

Було виявлено, що присутність у натрійсилікатному склі Al_2O_3 призводить до розчинення захисного шару, який вилугується на його поверхні (при мольному співвідношенні $\text{Al}:\text{Si}$ від 0,15 до 0,25) навіть до його повного зникнення (при співвідношенні $\text{Al}:\text{Si}$ більш 0,25). Відповідно підвищується загальний рівень розчинності скла. Ніобійвмісні стекла мають високу біологічну стійкість та механічну міцність.

Вплив процесів фазового розподілу на розчинність біоскломатеріалів

Процеси фазового розподілу (ліквація, кристалізація), які визначають мікроструктуру стекол та склокристалічних матеріалів і фазовий склад останніх, також впливають на розчинність і біоактивність цих матеріалів. Відповідно до загальних закономірностей фазового розподілу при ліквації та кристалізації в матеріалі утворюються дві або декілька фаз різного хімічного складу, які мають різні властивості, насамперед різну хімічну стійкість. Загальний рівень розчинності матеріалу при витримці його у водному або фізіологічному середовищі визначається співвідношенням розчинності кожної з фаз, до того ж можуть розрізнятися й механізми розчинення окремих фаз.

Прикладом широких можливостей керування розчинністю й біоактивністю матеріалу шляхом його фазового розподілу є фосфатумісні натрійкальційсилікатні стекла. Так, встановлено, що варіювання концентрації P_2O_5 у складі натрійкальційсилікатного біоскла в межах від 1 мол. % до 9 мол. % дає змогу одержувати гомогенні однофазні стекла, стекла, які ліквують, та стекла, які кристалізуються при їхньому синтезі, з істотно різним рівнем розчинності. Залежність розчинності (вихід компонентів у розчин, зміна рН розчину, втрати маси зразка) від змісту оксиду фосфору і, отже, структури матеріалу має екстремальний характер: у групі однофазних стекол спостерігається підвищення розчинності при збільшенні концентрації оксиду фосфору, у групі ліквуючих і закристалізованих – різке зниження розчинності. Вивчення кінетики й

механізму взаємодії цих груп матеріалів із водою та фізіологічними середовищами показало, що при розчиненні однофазних стекол визначальну роль відіграє дифузійне вилугування, а розчинність ліквуючих і закристалізованих стекол лімітується водостійкою багатокремнеземною склоподібною матрицею, якій властиві хімічні реакції гідролізу, конденсації та утворення захисного кремнеземного шару. У зв'язку з цим фазовий розподіл вивчених стекол приводить до зниження їхньої розчинності.

Наслідком розходжень у структурі однофазних гомогенних стекол, двофазових ліквуючих стекол і багатфазних закристалізованих матеріалів є також розходження в профілі поверхні матеріалу після його взаємодії із водним середовищем: для однофазних стекол характерна рівномірно «протравлена» поверхня, для ліквуючих і закристалізованих – розвинена поверхня з великими порами й кавернами, що утворилися на місці більш розчинних іоногенних ділянок.

Відповідно до різних рівней розчинності вивчених матеріалів спостерігаються й кількісні зміни в утворенні апатитоподібного шару на їхній поверхні після обробки у фізіологічних середовищах, тобто матеріали характеризуються різним рівнем біоактивності. При цьому потрібно взяти до уваги повну кореляцію параметрів розчинності й біоактивності: найбільша кількість апатиту утворюється на поверхні найбільш розчинних стекол, а зниження розчинності матеріалу призводить до зниження інтенсивності утворення апатиту.

Наступна можливість керування розчинністю та біоактивністю пов'язана зі створенням пористих макроструктур матеріалів. Завдяки розвиненій поверхні розділу фаз пористі матеріали мають більш високу розчинність, що дозволяє підвищити їхню біоактивність.

Біологічна активність матеріалу підвищується зі зростанням його розчинності. Така тенденція спостерігається на поверхні біостекол систем CaO-SiO_2 , $\text{Na}_2\text{O-CaO-SiO}_2$ склокераміка Cerabone, Ceravital, спеченого гідроксіапатиту, трикальційфосфату тощо.

2.4 Механізм ремоделювання кісткової тканини

Мінеральний матрикс зокрема, як і кісткова тканина загалом, знаходиться в стані постійної перебудови. Цей процес отримав назву ремоделювання, або «кісткового обороту». Ремоделювання включає

видалення старої кістки – резорбцію, слідом за якою відбувається синтез нового матриксу з подальшою його мінералізацією – формування кістки. Цикл ремоделювання супроводжується виходом у кровотік кальцію, компонентів кісткової тканини, ферментів, секретуватися кістковими клітинами. Цикл ремоделювання складається з трьох фаз: резорбція, реверсія та формування.

Процес резорбції кістки здійснюється остеокластами й мононуклеарними клітинами, процес формування кістки – остеобластами. Співвідношення між резорбцією та формуванням нової кісткової тканини регулюється іонами кальцію, паратиреоїдним гормоном, кальцітоном, метаболітами вітаміну D, а також статевими та тиреоїдними гормонами, глюкокортикоїдами, гормоном росту й інсуліном, простагландінами та відповідною місцевою дією цитокінів. Біологічний сенс феномена ремоделювання кістки полягає у пристосуванні механічних властивостей кістки до постійно мінливих умов навколишнього середовища.

У біологічному циклі мінеральні структури починають формуватися через кілька днів після появи органічного матриксу, мабуть за механізмом гетероепітаксійного росту. Матрикс спочатку піддається дії ферментів, зокрема нейтральних металопротеїназ. Одним з елементів цієї ферментної обробки є гідроліз протеогліканів, які пригнічують процес утворення мінеральних структур. Їхня інгібувальна активність визначається ступенем сульфатування.

Локальне збільшення вмісту фосфатів у тканинній рідині призводить до мінералізації. Провідна роль у цьому процесі належить лужній фосфатазі. Подібний ефект досягається при відщепленні залишків фосфорних кислот від гексозофосфатів або гліцерофосфатів під її впливом. У результаті змінюється пропорція вільних фосфат іонів та іонів кальцію, що стимулює процес формування мінеральних структур.

Залежно від умов можливе утворення декількох фаз фосфату кальцію.

Найменш розчинний ГАП виникає в нейтральному або основному середовищі. При кислих *pH* часто з'являються мінерали типу дікальційфосфатдигідрату (ДКД), АФК і октокальційфосфату (ОКФ), що передбачає недоліки в структурі мінералу. ДКФ, АФ і ОКФ, мабуть, бути попередниками при формуванні апатиту. Хоча ці кислі фази фосфату часто виявляються в процесі кристалізації *in vitro*, при вивченні остеогенезу *in vivo* вони виявляються рідко. В останньому випадку ситуація ще більше

ускладнюється присутністю великої кількості різних іонів і молекул, які можуть бути включені в кристалічну решітку або адсорбовані на кристалічних поверхнях. Крім того, в біологічному апатиті ДКФ і ОКФ зазвичай зустрічаються тільки під час патологічної кальцифікації, де величина pH часто порівняно низька. При нормальній *in vivo* кальцифікації ці фази не знайдені, що передбачає участь інших попередників або наявність спочатку аморфної фази фосфату кальцію, який у подальшому перетворюється в апатит. Апатит кісткової тканини – завжди кальцій-дефіцитний і містить карбонат-групи.

Процес формування кристалічних структур з аморфних відбувається поступово. Кожен новостворений мінерал з моменту появи мінерального ядра (тонкий шар фосфату кальцію, розташованого між фібрилами колагену) повільно росте, досягаючи товщини приблизно 3 нм, що відповідає максимальному розміру міжфібрилярного проміжку. Перехід з аморфної фази в кристалічну вимагає часу, і одночасно з цим змінюється співвідношення хімічних елементів, що входять до складу мінералу, зокрема кальцію та фосфору.

Кристалохімічна структура гідроксиapatиту, що утворюється, також залежить від складу фізіологічного середовища, оскільки в процесі росту кристали захоплюють домішки катіонів середовища й утворюють нестехіометричні тверді розчини. Через це варто говорити про виникнення на поверхні біоматеріалів апатитоподібних структур, а не чистого гідроксиapatиту. Вочевидь, ці структури близькі до кісткових, оскільки хімічний склад кісткового гідроксиapatиту декілька відрізняється від стехіометричного складу природного та штучного аналогів співвідношенням $Ca:P$, а також наявністю домішок-іонів, загальний вміст яких може перевищувати 5 %.

Для підтримки нормального рівня кальцію в крові (близько 10 мг) необхідна мобілізація запасів кальцію, що міститься у внутрішніх ділянках кісткових кристалів. Це можливо завдяки тому, що в кістковій тканині постійно відбуваються процеси резорбції, унаслідок чого кристали гідроксиapatиту розчиняються, а їхній кальцій вводиться у обмін. Міцність кістки залежить від високого вмісту остеїнових волокон побудованих з колагену першого типу, які утворюють пучки.

Питання для самоконтролю

1. Проаналізувати фактори, що обумовлюють біоактивність неорганічних матеріалів для заповнення та заміщення кісткових дефектів.
2. Навести головні складники мікроструктури кістки.
3. Навести хімічні склади кісткової тканини та зубів. У чому їхня різниця?
4. Проаналізувати особливості структури біологічної кісткової тканини.
5. Яку роль виконує колаген у структурі біологічної кісткової тканини.
6. Які мікроелементи включає природна кістка? Яка їхня роль у структурі кістки?
7. Виокремити рівні організації кісткової тканини.
8. Проаналізувати структуру трабекулярної кістки.
9. Проаналізувати структуру губчастої кістки та її складники.
10. Описати структурно-функціональну одиницю кістки.
11. Описати структуру кісткового мозку та його роль у процесах життєдіяльності організму.
12. Дати визначення стовбуровим клітинам.
13. Проаналізувати механічні властивості кортикальної та трабекулярної кістки.
14. Від яких факторів залежать механічні властивості кістки?
15. Навести характеристику мінерального складника кісткової тканини.
16. Навести основні види синтетичних ортофосфатів кальцію.
17. Проаналізувати особливості синтезу синтетичних ортофосфатів кальцію.
18. Навести біосумісні фосфати кальцію та проаналізувати їхню роль як попередників кристалізації гідроксиапатиту *in vivo*.
19. Які фазові перетворення, відбуваються у процесі взаємодії ортофосфатів з водним середовищем?
20. Проаналізувати порядок зміни розчинності серед фосфатів кальцію.
21. Навести послідовність перетворення фосфатів кальцію та зміну *pH* при формуванні апатитоподібного шару на основі нГАП.

22. Навести залежність добутку розчинності від значень pH для фосфатів кальцію з різним значенням співвідношення Ca/P .
23. Охарактеризувати склади кальцій фосфатних стекол за проявом до біоактивності.
24. Проаналізувати діаграма $Na_2O - CaO - SiO_2$ за областями складів біоактивних стекол.
25. Навести конкретні склади біоактивних стекол.
26. Проаналізувати склади резистивних та резорбційних скломатеріалів та покриттів.
27. Навести критерії оцінки біоактивності скло матеріалів.
28. Проаналізувати роль структурних параметрів у процесі вилугування біостекол.
29. Вплив процесів фазового розподілу на розчинність біоскломатеріалів.
30. Визначити механізм ремоделювання кісткової тканини.

3 РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЗАМІЩЕННІ ЇЇ БІОАКТИВНИМИ МАТЕРІАЛАМИ

3.1 Біодеструкція біоактивних матеріалів

3.1.1 Методологія біодеградації біоматеріалів

Важливість процесу ремоделювання кісткової тканини на поверхні біоактивних матеріалів пов'язані з діяльністю остеокластів, які відповідають за процеси резорбції кісткової тканини, та остеобластів, із яких формується нова кісткова тканина. Дисбаланс цих процесів – посилення резорбції матеріалів на тлі зниження кісткоутворення сприяє зниженню маси кісткової тканини, що є фактором ризику розвитку остеопорозу. Тому для прогнозування та регулювання строків служби кісткових імплантатів важливим є ефективний вибір біоактивного матеріалу відповідно до його фізико-хімічних властивостей.

На першому етапі проектування складів біоматеріалів для кісткового ендопротезування першочерговим завданням є виявлення механізмів біодеградації матеріалів *in vitro*.

Процеси біодеструкції матеріалу імплантату

Швидкість біодеструкції біоматеріалів значною мірою залежить від «доступності» агресивних середовищ до лабільних хімічних зв'язків у макромолекулі, що, на самперед, залежить від гідрофільності поверхні матеріалів, їхньої надмолекулярної організації та макроструктури, а також від природи реагенту. За механізмом руйнування біоматеріалу біологічними середовищами можна виокремити такі процеси біодеструкції імплантату:

- 1) гідролітична деструкція:
 - неферментативний гідроліз;
 - ферментативний гідроліз;
 - окислювальна деструкція, каталіз іонами металів;
- 2) клітинна деструкція;
- 3) бактеріальна деструкція;
- 4) механодеструкція.

За джерелами компонентів, що беруть участь у деструктивному процесі, біодеструкцію імплантату можна розділити на два типи: неклітинна та клітинна. До першого типу належать неферментативний гідроліз, тобто гідролітична деструкція в слабких електролітичних розчинах, якими є тканинна рідина або сироватка. До клітинного типу руйнування належать усі інші процеси, оскільки саме клітини є основними джерелами ферментів, перекису водню. Крім того, клітини утилізують продукти розпаду біоматеріалу, характеризуються фагоцитарною активністю. Механічні навантаження й у тому та в іншому випадку підсилюють ефект процесів, які протікають.

Методи дослідження біодеградації біоматеріалів

Для виявлення механізмів біодеградації імплантатів із різних матеріалів із метою прогнозування та регулювання термінів служби медичних виробів проводять цілеспрямовані випробування в умовах *in vitro* та *in vivo*. Основні реєстровані параметри при дослідженні процесів біодеструкції наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Параметри, які, характеризують зміни фізико-хімічних властивостей при деградації виробів в умовах *in vitro* та *in vivo*

Параметри	Методи визначення
Втрата маси при розчиненні	Гравіметричний
Структура матеріалу до та після деградації	Петрографічний, рентгенофазовий, диференційно термічний, градієнтно-термічний аналіз, електронна мікроскопія (РЕМ, ПЕМ), ІЧ-спектроскопія
Морфологія поверхні до та після деградації	Оптична та електронна мікроскопія, рентгенофлуоресцентний, рентгеноспектральний, ІЧ-спектроскопія
Визначення кількості катіонів та аніонів при вилуговуванні матеріалу	Фотометричний, атомно-адсорбційний аналіз
Визначення продуктів деструкції	Морфологічний, гістохімічний

В експериментах *in vitro* моделюють вплив одного або декількох факторів деградації, наприклад, механічного та окисного, ферментативного й гідролітичного тощо. Для цього зразок матеріалу поміщають на терміни до одного року в певного складу рідину, яка імітує ту або іншу біологічне середовище або дія її компонентів (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Середовища для дослідження біодеградації матеріалів в умовах *in vitro*

Середовище	Модельні середовища
Неферментативні середовища	Фізіологічний розчин
	Фосфатний буфер
	Перекис водню
Ферментативні середовища	Папаїн
	Уреаза
	Естераза
	Трипсин
	Лейцин, амінопептидаза
	Катепсин С
	Пепсин
	Хімотрепсин
	Колагеназа
	Ксантиноксидаза
	Цитохромоксидаза
Середовища, які близькі до тканинної рідини	Сироватка
	Витяжка з печінки тварин
	Бактеріальний гомогенат
	Жовч

Під час проведення механічних випробувань зразки матеріалів піддають статичним, динамічним, циклічним навантаженням на повітрі або в одному з перелічених середовищ. З метою прискорення процесів деградації та зменшення термінів перебування в модельних середовищах зразки до інкубації піддають механічним навантаженням.

В експериментах *in vitro* та *in vivo* також намагаються скоротити терміни випробувань матеріалів на біостабільність. Для цього зразки матеріалу піддають статичним, динамічним навантаженням, а іноді й процесу дроблення перед імплантацією.

3.1.2 Методи оцінки деструкції та біоактивних матеріалів

Оцінка гідролітичної деструкції біоактивних матеріалів

Оцінку гідролітичної деструкції біоактивних матеріалів проводять у неферментативних середовищах (дистильована вода (ДВ), фізіологічний розчин (ФР) (0,9 мас. % NaCl) за ГОСТ Р 52770-2007) та методами екстремального (ЕР) та модельного розчинів (МР) згідно з ISO 10993-14-2011 за втратами маси у відповідних розчинах В_{ДВ}, В_{ФР}, В_{ЕР}

та $V_{\text{МР}}$. Втрати маси (мас. %) визначають гравіметричним методом та розраховували як різницю між вихідними значеннями маси зразків та значеннями маси зразків після витримки у модельних рідинах.

Як екстремальний розчин використовують буферний розчин лимонної кислоти з $pH = 3$, як моделюючий розчин – розчин гідроксиметиламінометану (TRIS) та HCl із $pH = 7,25$. Вибір лимонної кислоти базується на здатності остеобластів виділяти її в резорбційну зону; соляної кислоти – її здатності до детатурації білків та знищенні бактерій. Як експрес метод оцінки класу кислотостійкості скломатеріалів у лимонній кислоті може бути використаний «Олівцевий тест» за EN № 14483/1:2007.

Як ферментативне середовище ефективним є широко розповсюджений, невартісний фермент пепсин – протеолітичний фермент класу гідролаз з активністю при $pH = 1,5\text{--}2,0$, що виробляється головними клітинами слизової оболонки шлунка та здійснює розщеплення білків їжі до пептидів. Як середовище близьке до тканинної рідини може бути обрана жовч медична, яка вміщує органічні кислоти, неорганічні солі, ферменти та вітаміни. Оцінку деструкції впродовж 120 годин у 10 мас. % розчинах пепсину та жовчі медичної також визначають за втратами маси.

Оцінка клітинної деструкції біоактивних матеріалів

Клітинна деструкція матеріалів може бути змодельована з урахуванням діяльності активізованих макрофагів, які вивільняють метаболічні продукти, зокрема, перекис водню. Дослідження деструкції матеріалів у розчині 3 мас. % перекису водню проводиться впродовж 120 годин та оцінюється за втратами матеріалу у мас. % ($V_{\text{ПВ}}$).

Оцінка бактеріальної деструкції біоактивних матеріалів

З метою попередження запальних процесів тканин організму при ендопротезу ванні проводять тести на антимікробну (бактерицидну) та протигрибкову (фунгіцидну) дію, які поділяють на три основні групи:

1) дифузійні (з використанням агару) – тільки для мігрувальних біоцидних препаратів, ASTM G 21-96;

2) кількісні (з використанням рідких поживних середовищ і розведень препарату), ISO 27447:2009;

3) лічильні (*count test*) – переважно для ковалентно зафіксованих біоцидних препаратів (JIS L 1902 (Японія), DuPont ASTM E 21-49 (США)).

Відповідно до цього біоцидні (бактерицидні, фунгіцидні) властивості біоактивних визначають за такими методами з використанням щільних, рідких і газоподібних середовищ:

1-й метод – дифузійний (якісний), який заснований на дослідженні утворення зони затримки росту тест-мікроба навколо тест-зразку з використанням щільних агаризованих живильних середовищ. Пригнічення росту на ділянці контакту зразку з живильним середовищем агару залежить від ступеня дифузії антимікробних агентів у шар поживного агару;

2-й метод – кількісний, який заснований на обліку рівня росту біотестових мікроорганізмів, які інокульовано в рідкі поживні середовища, за наявності тест-зразків і без них;

3-й метод – аерозольного зараження в оптимальних умовах розвитку мікробів, що імітує природне інфікування тест-зразків у повітряному середовищі суспензією спор або вегетативних клітин тест-культур з подальшим урахуванням їх розмноження. Цей метод дублювали без додаткового джерела живлення, в так званому «голодному» середовищі.

Вибір мікроорганізмів (біотестів) ґрунтується на їхньому практичному значенні у медичній практиці кісткового ендопротезування:

- чиста культура кишкової палички – *Escherichia coli B*;
- чиста культура стафілококу золотистого – *Staphylococcus aureus*;
- чиста культура дріжджеподібних грибів – *Candida albicans*.

Токсичність біоактивних матеріалів оцінюють за зміною дегідрогеназної активності (ДГА) біотестових культур.

Метод ДГА заснований на контролі активності роботи ферментативної системи біотестів при їхньому контакті з дослідними зразками. Контроль активності ферментативної системи бактерій проводили за визначенням дегідрогеназ (групи окисно-відновних ферментів, що локалізуються у мітохондріях цитоплазми клітин і характеризуються високою чутливістю до дії токсинів, у присутності яких їхня активність знижується).

Визначення ДГА біотестів ґрунтується на здатності дегідрогеназ відновлювати шляом дегідрування субстрату безбарвного трифенілтетразолійхлориду (ТТХ) до формазану (трифенілформазану), що має темно- червоний колір. Кількість утвореного формазану (показник інтенсивності забарвлення) є пропорційною активності дегідрогену: чим більше ферменту дегідрогенази, тим інтенсивніше

червоний колір дослідної проби. Кількості відновлених дегідрогеназ мікроорганізмів ТТХ визначали за оптичною щільністю розчину за допомогою колориметрування та розраховували показник ДГА за калібрувальною кривою.

Оцінка механічної деструкції біоактивних матеріалів

Механічні випробування поділяють на:

1) статичні: розтяг, стиск, вигин, крутіння, твердість – відносно повільне зростання навантаження від нуля до деякої максимальної величини (зазвичай секунди, хвилини) (рис. 3.1);

2) динамічні (ударний вигин) – ріст навантаження проходить за дуже короткий проміжок часу (частки секунди). У результаті динамічних випробувань визначають величину повної або питомої роботи динамічної деформації, а також величину залишкової деформації зразку (абсолютної або відносної). Даних про величину напруг і деформацій в процесі цих випробувань зазвичай не отримують, хоча в принципі це можливо. Динамічні випробування найчастіше проводять за схемою вигину;

3) циклічні (втомні, при повторювано-змінні навантаження) – багаторазова зміна навантаження за напрямком і (або) за величиною впродовж від декількох до сотень годин.



Рисунок 3.1 – Сособи прикладання навантаження при випробуваннях матеріалів

Випробування на втому проводять при багаторазовому накладанні до зразку навантажень, що змінюються. Такі випробування зазвичай тривалі (сотні годин), за їхніми результатами визначають число циклів до руйнування при різних значеннях напруг, а у підсумку, максимальне напруження, яке зразок витримує без руйнування протягом певного числа циклів навантаження.

Розглянемо докладніше механізми біодеструкції біоматеріалів.

3.1.3 Механізми біодеструкції біоматеріалів

Гідролітична деструкція

Гідролітичне руйнування імплантату на основі керамічного матеріалу або скло матеріалу є основним процесом біодеструкції. Це пов'язано, насамперед, із високою хімічною активністю рідких середовищ організму, наявністю в них різноманітних біологічних каталізаторів (ферментів), тривалістю контакту матеріалу з живим організмом. Біологічні середовища характеризуються значним вмістом води й солей.

Неферментативний гідроліз

Наявність в організмі середовищ від значно кислих до лужних (табл. 3.3) створює передумови досить різноманітних гідролітичних перетворень у біоматеріалів.

Таблиця 3.3 – Внутрішні рідини організму та їхній *pH*

Рідина		Кислотність середовища (<i>pH</i>)
Плазма крові		7,20–7,40
Інтерстиціальна рідина		7,40
Шлунковий сік		1,20–3,00
Сік підшлункової залози		7,80–8,00
Слина		6,35–6,85
Внутрішньоклітинна рідина	у м'язах	6,10
	у печінці	6,90
Ділянка запалення		6,80–7,00

Концентрація гідролізуючого реагенту, що визначає вплив на швидкість гетерогенного гідролізу, як і в разі простого розчинення, визначається кінетикою сорбції рідкого середовища організму в масу матеріалу й десорбції з нього продуктів гідролізу. Особливості фізичної структури матеріалу зумовлюють швидкість і глибину процесу гідролізу (наявність кристалічних областей, орієнтації, мікропористість наповнювача). Ця обставина найбільшою мірою проявляється саме при гетерогенному гідролізі, має враховуватися при прогнозуванні властивостей матеріалів для ендопротезування. Механізм розчинності фосфатів кальцію кальційсилікофосфатних стекол та склокристалічних матеріалів на їхній основі було детально проаналізовано в розділі 2 (п. 2.3).

В умовах експерименту для склокристалічних кальційфосфатосилікатних матеріалів серії АСЗ (біоактивний склокристалічний матеріал АСЗ, розробник ХНУМГ ім. О. М. Бекетова), які характеризуються високою хімічною стійкістю й належать до поверхнево-активних склокристалічних матеріалів. Втрати маси у дистильованій воді та фізіологічних рідинах є незначними і складають від 0,32 мас. % до 0,60 мас. % завдяки вмісту резистивної кристалічної фази ГАП і лімітуються водостійкою багатокремнеземною склоподібною матрицею, для якої характерні хімічні реакції гідролізу, конденсації та утворення захисного кремнеземного шару (рис. 3.2).

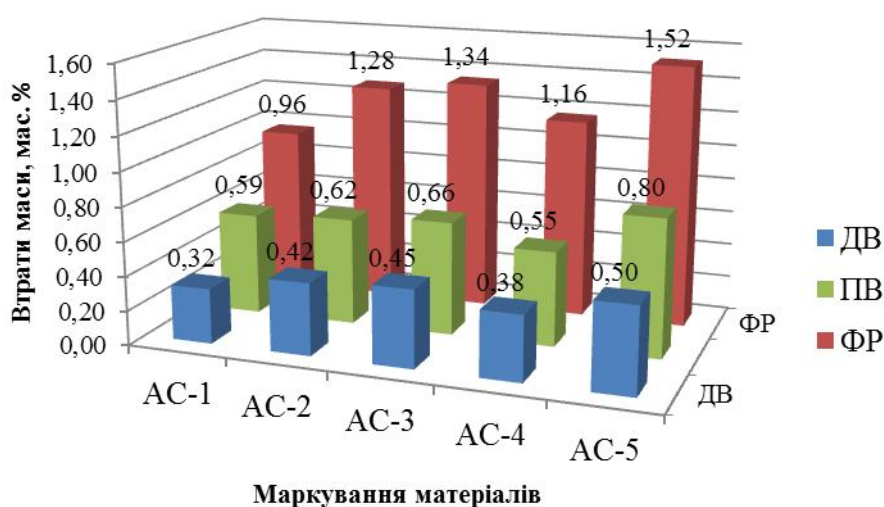


Рисунок 3.2 – Деструкція дослідних матеріалів у дистильованій воді (ДВ), перекису водню (ПВ), фізіологічному розчині (ФР)

Значення втрати маси для матеріалів залежать від їхнього розміщення у високо- або низькокремнеземистій області та ступінь зв'язаності кремнекисневого каркасу. Зі зниженням вмісту оксиду натрію у їхньому складі відбувається перерозподіл катіонів натрію із силіційкисневих угруповань типу $(\text{SiO}_3)\text{O}^-$ до фосфоркисневих типу $(\text{P}_2\text{O}_4)\text{O}_2^-$ і $(\text{P}_n\text{O}_{4+n})\text{O}_n^-$ для компенсації їхнього негативного заряду. При цьому силіційкисневі групи $(\text{SiO}_3)\text{O}^-\text{Na}^+$ перетворюються у групи $[\text{SiO}_4]^-$, підвищуючи ступінь зв'язаності структури скла.

Визначення хімічної стійкості дослідних матеріалів за «Олівцевим тестом» дозволили встановити, що вони належать до класу А, що вказує на їхню стійкість у розчині лимонної кислоти. Це підтверджується результатами визначення хімічної стійкості

склокристалічних матеріалів після витримки у буферних у розчинах за методами екстремального (буферний розчин лимонної кислоти) та модельного розчинів ($V_{\text{ЛК}} = 0,44\text{--}0,98$ мас.% та $V_{\text{МР}} = 2,96\text{--}3,96$ мас.%) (рис. 3.3). Все це дозволяє судити про низький рівень їх деструкції та можливість їхнього використання як медичних виробів. Забезпечення кислотостійкості матеріалів дозволяє на початкових стадіях ремоделювання кістки попередити руйнування матеріалів як наслідок дії остеокластів та фагоцитів.

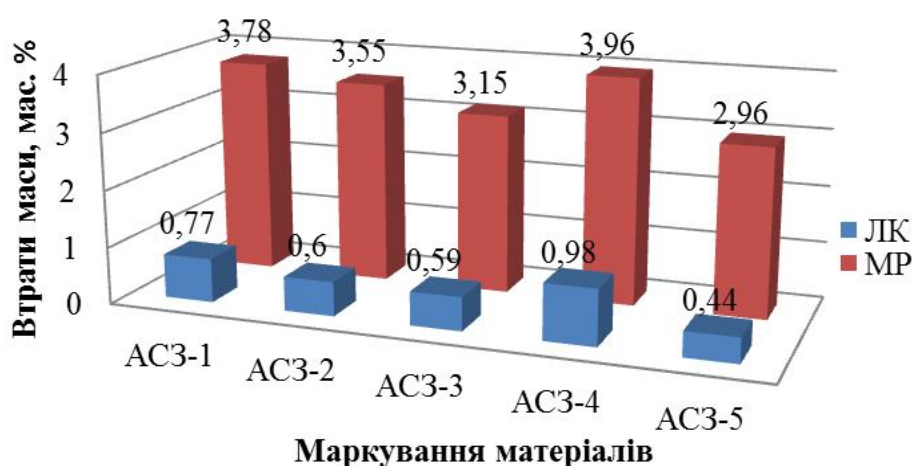


Рисунок 3.3 – Деструкція дослідних матеріалів у буферному розчині лимонної кислоти (ЛК), модельному розчині (МР)

Ферментативний гідроліз

У руйнуванні біоматеріалів беруть участь ферментативні системи навколишнього середовища. Значна кількість досліджень, проведених в умовах *in vitro* з різними класами матеріалів показало, що ферменти беруть участь у гідролітичній і окисній деструкції імплантатів (табл. 3.4). Джерелом ферментів можуть бути клітини, які беруть участь у запальному процесі: активовані макрофаги, нейтрофіли та інші. Зазвичай це – гідролітичні ферменти (гідролази) і окисні ферменти (оксиредуктази).

Таблиця 3.4 – Оптимальні значення pH для деяких ферментів

Фермент	Показник pH	Фермент	Показник pH
Пепсин	1,5–2,5	Трипсин	7,5–8,5
Катепсин В	4,5–5,0	Аргіназа	9,5–10,0
Амілаза слини	6,8–7,0	Папаїн	3,0–7,5
Каталаза	6,8–7,0	Колагеназа	6,8–8,0
Ліпаза панкреатична	7,0–8,5	Естераза	6,8–7,0
Хімотрипсин	7,5–8,5		

Наведені особливості ферментів важливі для моделювання експериментів *in vitro* по ферментативному гідролізу біоматеріалів, а також для аналізу механізму біодеструкції матеріалів залежно від місця імплантації, типу навколишніх тканин і хімічної структури матеріалу.

Ферменти з естеразною активністю найефективніші при деструкції матеріалів, які швидко й повільно деградує. Швидкість дифузії ферменту в гідрогель може бути знижена за рахунок декількох факторів: стеричного, гідродинамічного й наявності специфічної взаємодії ферменту з субстратом, тобто з матеріалом. Найістотнішим є саме останній фактор, оскільки саме вибірковість взаємодії може перешкоджати проходженню одних ферментів і сприяти дифузії інших.

Так, хімічна активність біоактивних склокристалічних матеріалів до ферментативного середовища протіолітичного ферменту пепсину (класу ферментів кисла фосфатаза, катепсин D, які є показниками резорбції кісткової тканини), є достатньо низькою на що вказують незначні втрати маси матеріалів ($V_{\text{п}} \approx 0,01 \%$). Це пояснюється хімічною стійкістю матеріалів, зокрема до дії амінокислот та фосфорної кислоти, які є у складі пепсину. Дія жовчі медичної також пов'язана з активністю органічних кислот та неорганічних солей, які належать до реагентів першої групи. У результаті вилугування та розчинення й переходу в розчин компонентів відбувається гідроліз лужних силікатів поверхневого шару розроблених скломатеріалів або утворення силіцієвої кислоти. При цьому на поверхні скломатеріалів, які характеризуються $V_{\text{жм}} = 0,01\text{--}0,06 \%$, утворюється щільний захисний шар з підвищеною концентрацією оксиду силіцію. Це вказує на високу хімічну стійкість матеріалів до ферментативних середовищ та одночасну можливість появи на їхній поверхні зв'язки $\equiv\text{Si}\text{--OH}$ – адгезивних острівців, до яких прикріплюються клітки остеобластів при ремоделюванні кістки.

Окислювальна деструкція і каталіз іонами металів

1. Особливості ферментативного каталізу іонами металів.

Важливою умовою життєдіяльності клітин організму є реалізація в них ферментативного каталізу. Активність ферментів може змінюватись під дією різних речовин, які можуть підвищувати (активувати) або знижувати (інгібувати) швидкість реакції каталізу.

Як активатори ферментів відомі іони металів, які виявляють таку дію:

- сприяють утворенню фермент-субстратного комплексу;
- є донорами й акцепторами електронів;
- беруть участь в утворенні активного центру ферментів;
- виступають у ролі алостеричних регуляторів.

У каталітичних властивостях ферментів визначену роль відіграють іони металів, які можуть не приймати участь у процесі каталізу. У першому випадку вони сприяють, наприклад, утворенню четвертинної структури ферменту (наприклад, іони цинку стабілізують структуру алкогольдегідрогенази). У другому випадку іони металів входять до складу активних центрів ферментів або простетичних груп, тому безпосередньо приймають участь у процесі каталізу (наприклад, іони Zn^{2+} входять до складу активного центру карбоксипептидази А; іони Mn^{2+} , Mg^{2+} – до лейцинамінопептидази, іони Fe^{2+} – до гідрогенази).

Простетична група, яка входить до складу активного центру, може бути небілковою органічною сполукою або іоном металу (Co^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+}) у формі комплексу. Іони, які входять на постійній основі в структуру деяких ферментів, у кластичній біохімії мають назву «кофактори».

У низці випадків іони металів слугують акцепторами й донорами електронів, або виступають як електрофіли або нуклеофіли, зберігаючи реактивні групи в необхідній орієнтації.

Загалом каталіз протеїнів обумовлений здатністю іону металу координувати субстрат або реагент. Залежно від функцій, які виконують іони металів ферментативний каталіз поділяється на такі види: окисно-відновний та суперкислотний.

2. Каталіз окисно-відновлювальних реакцій.

Каталіз окисно-відновлювальних реакцій відбувається, коли іон металу переносить електрони. Іони Cu^{2+} , Ag^{+} , а також інших металів, які характеризуються двома або більше стабільними ступенями окиснення, «транспортують» електрони в редокс-реакціях за ланцюжковим механізмом, у якому метал-каталізатор поступово окислюється та відновлюється. В окисно-відновних реакціях іони металів можуть виконувати функцію містка, оскільки переносять електрони між двома субстратами. Наприклад, іони Fe^{3+} каталізують окиснення аскорбінової кислоти під дією перекису водню. Для каталізу окисно-відновних реакцій активні лише іони перехідних металів, оскільки відмінною здатністю цих процесів є здатність іону металу знаходитися в розчині в різних ступенях окиснення.

3. Суперкислотний каталіз.

Суперкислотний каталіз отримав свою назву, оскільки дія іонів в цьому випадку аналогічна дії гідроксонію. Каталіз більшості органічних реакцій (зокрема нуклеофільних реакцій органічних сполук) здійснюється іонами металів, при якому останні виконують функції протону, однак характеризуються більш високим зарядом і зберігають активність у нейтральних середовищах із концентрацією протонів 10^{-7} М.

Принципова роль металу як каталізатора зводиться до зміни електронних властивостей органічних молекул. Для багатьох процесів ефективність каталізатора безпосередньо корелює зі зміною заряду. Не менш важливу роль відіграє електростатична природа лігандів, оскільки заряд поширюється на весь комплекс.

Одним із факторів, які забезпечують високу ефективність каталізу іоном гідроксонію є висока швидкість переносу протону порівняно з процесами розриву та утворення ковалентних зв'язків. Константи швидкості заміщення води в деяких іонах лужних, лужноземельних, перехідних та інших металів зазвичай перевищують 10^4 с⁻¹. Цей факт свідчить про те, що звичайно заміщення лігандів протікає швидше порівняно з процесами розриву та утворення ковалентних зв'язків. Так, багатозарядні іони металів каталізують декарбоксилювання щавело-оцтової кислоти, виконуючи функції електрофілу. Поряд із розривом вуглець-вуглецевих зв'язків іони металів сприяють розщепленню зв'язків вуглець-водень. Крім того, іони металів також сприяють приєднанню до подвійних вуглець-кисневих та вуглець-азотних зв'язків. Так, гідроліз багатьох ефірів амінокислот, амінів, галогенідів фосфорної та фосфонових кислот каталізується іонами металів.

Варто зазначити, в суперкислотному каталізі іони металів виконують функції електрофілів або загальних кислот залежно від заряду катіону та його здатності утворювати комплекси.

4. Зворотне та незворотне інгібування ферментативної активності

Якщо для ферментативного каталізу необхідна попередня адсорбція субстрату та його чітка орієнтація відносно активних груп каталітичного центру то для інгібування достатньою є не тільки взаємодія з усією адсорбційною ділянкою, але й просте зв'язування інгібітора з окремими ділянками активного центру.

Сполуки виявляють властивості інгібіторів завдяки:

- можливості утворювати з каталітичним центром міцні комплекси;
- взаємодії з карбонільною групою ферменту;
- здатності денатурувати білки.

Інгібітори ферментів зазвичай прийнято поділяти на два великі класи: зворотні та незворотні.

Зворотне інгібування. Якщо інгібітор є хімічним аналогом субстрату, не здатним до каталітичного перетворення, але займає активне місце в молекулі ферменту, приєднуючись до каталітичного або адсорбційного центру, відбувається гальмування ферментативної реакції та реалізується механізм зворотнього конкурентного інгібування. У цьому разі інгібітором є кінцевий продукт реакції.

Існують інгібітори, які мають будову, яка відрізняється від будови субстрату. Приєднання їх до молекул ферменту відбувається не в активному центрі, що також приводить до зменшення активності ферменту. Таке приєднання сполук має назву алостеричне. Якщо алостеричне приєднання інгібітору зменшує активність ферменту, але не змінює його спорідненість до субстрату то таке гальмування ферментативної активності є зворотнім неконкурентним інгібуванням.

Незворотне інгібування. Якщо інгібітор викликає стійкі зміни просторової третинної структури молекули ферменту або модифікацію функціональних груп ферменту, то такий тип інгібування називається незворотнім. Незворотне інгібування спостерігається у разі руйнування функціональних груп молекули ферменту, необхідної для прояву його каталітичної активності. Найчастіше модифікації піддається активний центр ферменту, у наслідок чого фермент не може виконувати каталітичну функцію. При цьому відбувається формування стабільного комплексу інгібітора з ферментом, що призводить до його незворотної інактивації.

Принцип незворотного інгібування реалізується при введенні до складу біоактивних матеріалів катіонів важких металів для забезпечення їхньої бактерицидної дії стосовно патогенних мікроорганізмів (див. п. 3.1.3).

Клітинна деструкція

Імплантація будь-якого стороннього матеріалу в м'які тканини ініціює місцеву запальну реакцію, рання стадія якої характеризується великою кількістю поліморфоядерних лейкоцитів (ПЯЛ), а пізня стадія

контролюється багатоядерними клітинами, такими як макрофаги та лімфоцити. У ході запального процесу фагоцитуючі клітини мігрують із судинної системи до місця імплантації.

Клітинна міграція супроводжується продукуванням ексудату. Роль макрофагів у розвитку грануляційної тканини й загоєнні рани привертає особливу увагу завдяки тривалості життя цих клітин та їх схильності до адгезії до біоматеріалів. Припускають, що фагоцитуючі макрофаги відповідальні за біодеградацію матеріалів імплантату. У процесі адгезії макрофаги піддаються морфологічним змінам, які викликані перебудовою клітинної мембрани й активацією клітини. Активовані макрофаги вивільняють метаболічні продукти, такі як перекис водню й лізосомальні ферменти, концентрація яких на межі розділу клітина – матеріал різко зростає. Отже, окислювальна й ферментативна деградація біоматеріалів найімовірніша в зоні взаємодії клітини з імплантатом. Крім того, ендоцитоз відіграє важливу роль у біодеградації та в перебігу запальної реакції.

Ендоцитоз – універсальне явище, властиве майже будь-яким клітинам, але найбільш виражено для формених елементів крові, макрофагів, для клітин злоякісних пухлин тощо. При ендоцитозі певну ділянку плазмолемі захоплює, обволікає позаклітинний матеріал, який таким способом потрапляє всередину клітини.

При моделюванні клітинної деструкції біоактивних матеріалів встановлено, що вільні радикали кисню, що утворюються в організмі при реакції каталази плазми та еритроцитів із перекисом водню, який проявляє слабкі кислотні властивості, є менш активними, аніж хлор-іони. Тому внаслідок зниження агресивності середовища $V_{ПВ}$ є значно меншими порівнюючи з $V_{ФР}$ (рис. 3.2).

Варто зазначити, що катіони перехідних металів, які входять до складу дослідних матеріалів, дають змогу прискорити розкладання перекису водню: при окисленні ряду іонів утворюються гідроксильні радикали або пергідроксил, які сприяють розкладанню перекису водню при вивільненні макрофагів. Одночасна стійкість до дії розчину ПВ та прискоренню його розкладання сприяє знезараженню тканин при імплантації матеріалу та збереженні його цілісності.

Бактеріальна деструкція

Для попередження запальних процесів у тканинах, які прилягають, зміни показників крові та патологічних змін внутрішніх органів необхідним є дослідження біоцидних властивостей матеріалів, які використовуються в сучасному кістковому ендопротезуванні.

Бактерії, що інфікують поверхню рани, можуть істотно змінювати швидкість деградації імплантату. Збудником захворювання кісткової тканини в основному є стафілокок, але причиною можуть стати стрептокок, гонокок і навіть кишкова паличка. Проникнення інфекції у кісткову тканину екзогенним (ятрогенним) шляхом, який викликаний лікарськими діями, є остеомієліт в зоні фіксації кісток. Прискорення процесу біодеградації імплантату відбувається завдяки посиленню ферментативної та окислювальної деструкції.

Перспективність використання композиційних біосумісних матеріалів на основі фосфатів кальцію поряд із високою біоактивністю, відсутністю запальних реакцій, патології органів та мутагенного ефекту пояснюється також наданням їм високих біоцидних властивостей. Відомий матеріал на основі гідроксиапатиту легованого сріблом, який використовують для лікування хворих хронічним генералізованим пародонтитом. Антибактеріальні властивості апатитових композиційних покриттів на титановому субстраті забезпечуються шляхом іммобілізації на поверхні декаметоксину та етонію.

Застосування пористих склокристалічних матеріалів, які насичені 50 % водним розчином хітозану впродовж 1 год, є ефективним біоактивним матеріалом з бактеріостатичними властивостями (біоактивний пористий склокристалічний матеріал ПБСМ, розробник НТУ «ХПІ»). Відомо, що хітозан характеризується активністю стосовно патогенних стафілококів, стрептококів, ентеробактерій, кишкової палички, коринебактерій, мікрококів та грибів роду *Candida albicans*. Зупинка росту патогенної флори пояснюється аглютинацією (склеювання та осідання) мікробних тіл хітозаном. Механізм аглютинації ідентичний склеюванню еритроцитів полікатіонами. Зв'язування хітозану з рецепторами сахаридів на клітинній мембрані забезпечує бактеріостатичний ефект.

Дослідження пористого композиційного матеріалу ПБСМ-11 та просоченого хітозаном ПБСМ-11Х на біоцидну активність кількісним методом у рідкому середовищі та, для порівняння, корундової кераміки та сплаву титану ОТ4-1, які використовуються в кістковому

ендопротезуванні, показало, що дослідні зразки ПБСМ-11Х проявляють інгібувальні властивості стосовно бактерій *Escherichia Coli* та вегетативних клітин грибів *Candida albicans*.

Найвищі бактерицидні властивості відносно бактерій *Escherichia Coli* проявили зразки корундової кераміки та ПБСМ-11Х, для яких концентрація бактерій зросла через 24 години відповідно у 8,8 та 5,3 рази та через 96 годин – у 5 та 3,3 рази (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 – Контроль росту клітин *Escherichia Coli* при контакті з матеріалами імплантатів, які використовуються в ендопротезуванні кісткової тканини

Дослідні зразки	Початок експозиції (0 діб)		Час експозиції, годин			
			24		96	
	<i>D</i>	<i>C</i> , кл/мл	<i>D</i>	<i>C</i> , кл/мл	<i>D</i>	<i>C</i> , кл/мл
Корундова кераміка	0,05	$1,0 \cdot 10^4$	0,44	$8,8 \cdot 10^4$	$0,024 (\times 10)$	$0,5 \cdot 10^5$
Титановий сплав ОТ4	0,05	$1,0 \cdot 10^4$	$0,08 (\times 10)$	$1,6 \cdot 10^5$	$0,055 (\times 100)$	$1,1 \cdot 10^6$
ПБСМ-11Х	0,075	$1,5 \cdot 10^4$	0,41	$8,0 \cdot 10^4$	$0,025 (\times 10)$	$0,5 \cdot 10^5$
ПБСМ-11	0,05	$1,0 \cdot 10^4$	$0,052 (\times 10)$	$1,0 \cdot 10^5$	$0,32 (\times 10)$	$6,5 \cdot 10^5$
Культури	0,05	$1,0 \cdot 10^4$	$0,21 (\times 10)$	$4,2 \cdot 10^5$	$0,14 (\times 100)$	$2,8 \cdot 10^6$

Фунгіцидні властивості дослідних зразків плавленого корунду та ПБСМ-11Х також виявилися найвищими серед дослідних матеріалів. Через 7 діб експозиції концентрація вегетативних клітин грибу *Candida albicans* у живильному середовищі в пробірках зі зразками плавленого корунду та ПБСМ-11Х зросла відповідно у 9,4 та 8 разів (табл. 3.6). Через 14 діб експозиції концентрація вегетативних клітин грибу *Candida albicans* у живильному середовищі в пробірках зі зразками плавленого корунду та ПБСМ-11Х зросла відповідно у 16,9 та 14,4 разів.

За результатами проведених досліджень встановлено, що біоцидні властивості розробленого композиційного матеріалу ПБСМ-11Х пояснюється інгібуючою дією хітозану на патогенні мікроорганізми. Антибактеріальні та фунгіцидні властивості корунду пов'язані з його високою біоінертністю, а також, його поруватою структурою, яка адсорбує мікроорганізми. Наявність діоксиду титану на поверхні сплаву титану ОТ-4 незначно підвищує його біоцидні властивості. Найнижчі біоцидні властивості вихідний склокристалічний матеріал ПБСМ-11 пояснюється високим вмістом фосфатів кальцію, які є живильним середовищем для мікроорганізмів.

Таблиця 3.6 – Контроль росту клітин *Candida albican* при контакті з матеріалами імплантатів, які використовуються в ендопротезуванні кісткової тканини

Дослідні зразки	Початок експозиції (0 діб)		Час експозиції, доба			
			7		14	
	D	C, кл/мл	D	C, кл/мл	D	KУО, кл/мл
Корундова кераміка	0,40	$2,35 \cdot 10^6$	$0,38 (\times 10)$	$2,23 \cdot 10^7$	$0,68 (\times 10)$	$3,99 \cdot 10^7$
Титановий сплав ОТ4	0,40	$2,35 \cdot 10^6$	$1,0 (\times 10^2)$	$1,78 \cdot 10^8$	$1,72 (\times 10^2)$	$3,55 \cdot 10^8$
ПБСМ-11Х	0,40	$2,35 \cdot 10^6$	$0,32 (\times 10)$	$1,88 \cdot 10^7$	$0,6 (\times 10)$	$3,4 \cdot 10^7$
ПБСМ-11	0,40	$2,35 \cdot 10^6$	$0,5 (\times 10^2)$	$2,99 \cdot 10^8$	$1,0 (\times 10^2)$	$5,88 \cdot 10^8$
K _{культури}	0,40	$2,35 \cdot 10^6$	$0,60 (\times 10^2)$	$3,60 \cdot 10^8$	$1,05 (\times 10^2)$	$6,18 \cdot 10^8$

У результаті контакту біотестових культур КУО $C_{вих} = 10^6$ кл/мл ($K_{культури}$) із біоактивним склокристалічним матеріалом АСЗ-5 (біоактивний склокристалічний матеріал АСЗ, розробник ХНУМГ ім. О. М. Бекетова) концентрація формагану як показника активності дегідрогеназ у середовищі *E. Coli* з дослідним зразком та $K_{культури}$ є близькими. Цей факт свідчить про відсутність токсичної дії матеріалу на культури бактерій. Біоактивний матеріал не є живильним середовищем для росту дослідних біотестів, що поряд із їхньою нетоксичністю вказує на його доцільність використання як кісткового імплантату.

Дослідженнями бактерицидних властивостей матеріалу за дифузійним методом встановлено, що в екстремальних умовах (при $C_{вих}$ *E. Coli* до 10^6 кл/мл та часу експозиції 24 год) бактерицидна активність для матеріалу АСЗ-5 за зоною затримки росту мікробів становить близько 10 мм. Це вказує на його бактериостатичну дію завдяки високій структурній міцності матеріалу та вмісту у його складі катіонів металів Zn^{2+} , La^{3+} , які проявляють бактерицидні властивості.

Токсичність біоактивного склокристалічного покриття АП-10 (апатитове склокристалічне покриття АП, розробник НТУ «ХП») оцінювали за зміною дегідрогеназної активності (ДГА) біотестових культур (контроль) *Escherichia coli* B з КУО $C_{вих} = 10^6$ кл/мл та *Staphylococcus aureus* із КУО $C_{вих} = 10^5$ кл/мл. У наслідок контакту біотестових культур з АП-10 концентрації формагану як показника активності дегідрогеназ *E.coli* та *St. Aureus* у середовищі з дослідним зразком та $K_{культури}$ є близькими (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Дегідрогеназна активність біотестових культур при їхній взаємодії з біоактивним склокристалічним покриттям АП-10

Біотест	Найменування зразку	Повторність	D	Концентрація формагану, мг/л	ДГА, мг/л
<i>Esherichia coli</i>	СКП АП-10	1	0,30	310,085	32,73
		2	0,32	330,697	
		3	0,33	341,003	
	К _{культури} E.coli	1	0,32	330,697	32,38
		2	0,32	330,697	
		3	0,30	310,085	
<i>Staphylococcus aureus</i>	СКП АП-10	1	0,12	124,577	14,18
		2	0,14	145,189	
		3	0,15	155,495	
	К _{культури} St. aureus	1	0,12	124,577	14,52
		2	0,15	155,495	
		3	0,15	155,495	

Вказані дані (табл. 3.7) свідчать про відсутність токсичності біоактивного склокристалічного покриття АП-10 відносно дослідних культур.

Механодеструкція

Пориста кераміка на основі гідроксиапатиту

Біомеханічні властивості спеченої та цементної форм пористого ГАП здебільшого залежать від ступеня пористості та розмірів пор, які можуть мати розміри від 200 мкм до 500 мкм.

Біомеханічні властивості ГАП кераміки з коралів є анізотропними. Однак кераміка з коралів більш крихка, ніж пористі матеріали, які отримані з кісткової тканини або штучним шляхом. Область застосування пористої КФ кераміки доки обмежується лише пластичною та замісною хірургією. У зв'язку з тим, що механічні властивості КФ біокераміки (низька міцність на розтягнення й опір до удару, крихкість тощо) не дають змогу використовувати її в «чистому» вигляді для виготовлення імплантатів, то зазвичай її використовують в поєднанні у вигляді композитів – покриттів на різних металах і їхніх сплавах.

Щільна кераміка на основі гідроксиапатиту

Щільний ГАП характеризується максимальною мікропористістю 5 % із розміром пор близько 1 мкм у діаметрі, що складається з кристалів, розмір яких перевищує 0,2 мкм.

Біологічні апатити включають в себе мінеральні фази кальціновані тканини (емаль, дентин, кістка) і деякі патології кальцифікації (наприклад, зубний камінь у людей, уроліти).

Фактично біологічні апатити відрізняються від чистого ГАП ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) за стехіометрією, складом і ступенем кристалічності й за іншими фізико-хімічними та механічними властивостям.

Апатити емалі містять найменшу кількість карбонатів і магнею й мають найбільший розмір кристалів порівнюючи з апатитами дентину або кістки. Апатит емалі менш розчинний, ніж дентин або кістка, але набагато більш розчинний, ніж щільний керамічний ГАП, який синтезується при високій температурі.

Властивості вихідних порошкоподібних апатитів й умови стиснення та спікання впливають на механічні властивості щільного ГАП. Деякі механічні властивості (міцність при стисненні тощо) знижуються при збільшенні мікропористості. Щільність, розмір зерен, міцність при стисненні, вигині, крутінні, і модулі пружності при стисненні й вигині підвищуються при збільшенні температури спікання від 1 150 °C до 1 350 °C. В'язкість при переломі ГАП кераміки, спеченої при температурі 1 100–1 150 °C, зростає, але істотних змін для ГАП кераміки, спеченої при температурі 1 150–1 250 °C не спостерігалось. При температурах спікання вище 1 250 °C в'язкість при переломі зменшувалася нижче величини, отриманої для ГАП, спеченого при температурі 1 100 °C. Крім того, присутність β -ТКФ також викликає зниження в'язкості при переломі. Відмінності в значеннях механічних властивостей також визначається відмінностями в способах одержання апатитового порошку (розмір зерна, склад).

Механічні властивості щільного ГАП в кілька разів більше, ніж у кортикальної кістки, дентину або емалі (табл. 3.8).

Згідно з даними de Groot et al. міцність на вигин і в'язкість при переломі щільного ГАП в сухих умовах набагато менше, ніж у вологих. Коефіцієнт Weibull, який описує опір матеріалу втомного руйнування, для ГАП в сухому оточенні $n = 50$, а у вологому фізіологічному середовищі $n = 12$. Вважається, що імпланти з величиною $n = (10-20)$ зруйнуються через кілька місяців клінічного використання. Це властивість визначає щільну ГАП кераміку невідповідним матеріалом для навантажень, незважаючи на її високу біосумісність і остеоіндуктивність, тобто здатність індукувати утворення кістки.

Таблиця 3.8 – Механічні властивості деяких різновидів щільного ГАП й емалі людини

Властивість	ГАП (1)	ГАП (2)	Емаль
Колір	блакитний	білий	–
Міцність при стисненні МН / м ²	410 ± 75	430 ± 95	270
Міцність при розтягненні, МН / м ²	39 ± 4	38 ± 4	70
Твердість за Вікерсом, МН / м ²	4 500	4 500	3 400
Щільність, %	97,0	99,9	80,0
Модуль пружності, МН / м ²	(1,1–1,3)·10 ⁴	(1,1–1,3)·10 ⁴	1,4 · 10 ⁴
Міцність при ударі МН / м ²	0,18	0,16	–
Вихідний порошок	Комерційний реагент	Осаджений	–
Спосіб одержання	Стиснення та спікання	Пресування та спікання	–

Згідно з даними de Groot et al. міцність на вигин і в'язкість при переломі щільного ГАП в сухих умовах набагато менше, ніж у вологих. Коефіцієнт Weibull, який описує опір матеріалу втомного руйнування, для ГАП в сухому оточенні $n = 50$, а у вологому фізіологічному середовищі $n = 12$. Вважається, що імпланти з величиною $n = (10–20)$ зруйнуються через кілька місяців клінічного використання. Це властивість визначає щільну ГАП кераміку невідповідним матеріалом для навантажень, незважаючи на її високу біосумісність і остеоіндуктивність, тобто здатність індукувати утворення кістки.

Тип зв'язування на кордоні розділу матеріал – кістка залежить від природи матеріалу. Міцність кордону розділу між кісткою й біоматеріалом імплантату, який визначають за тестами на відрив, набагато більше для біоактивних матеріалів (наприклад, Bioglass® і ГАП) порівняно з іншими матеріалами, такими як титан, діоксид цирконію або оксид алюмінію (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Порівняльні характеристики біоматеріалів за міцністю кордону розділу між кісткою та біоматеріалом імплантату

Матеріал	Міцність перелому	Контакт з кісткою, %	Місце перелому
Біоактивні матеріали			
Bioglass ®	28,9 МПа	92,9 %	по клею
Гідроксилапатит	19,6 МПа	95,4 %	по клею
Біоінертні матеріали			
Титан	1,9 МПа	59,5 %	На межі розділу
Діоксид цирконію	1,3 МПа	33,3 %	На межі розділу

У разі біоактивних матеріалів перелом відбувається або за матеріалом, або за кісткою, але не по межі поділу. У разі біоінертних матеріалів розділення відбувається по межі поділу.

Кальційфосфатні керамічні покриття

У медицині покриття використовуються для модифікації поверхні імплантатів і в деяких випадках для створення абсолютно нової поверхні, яка надає імплантатів властивості, абсолютно відмінні від властивостей металу-основи. Унаслідок своєї спорідненості з неорганічним компонентом структури кісток і зубів, першим матеріалом для нанесення покриття на металеві імплантати, став гідроксиапатит.

Як об'ємний матеріал, гідроксиапатит крихкий та порівняно слабкий порівнюючи зі звичайними імплантуємими металами, сплавами і високоміцною керамікою, наприклад оксидами алюмінію та цирконію. Кращим варіантом використання ГАП в імплантатах, які витримують навантаження, є покриття на металах. Важливим аспектом керамічних покриттів, які найчастіше отримують методом плазмового напилення, є їхня товщина. Відмінності в термічних властивостях, які пов'язані з високою швидкістю нанесення матеріалу під час плазмового напилення призводять до виникнення напружень у покритті й підкладці. Ці напруги зростають зі збільшенням товщини покриття. Компресійна напруга на кордоні покриття – підкладка послаблює міцність зв'язку. Отже, чим тонше покриття, тим вище його міцність зв'язку з підкладкою.

Для визначення міцності зв'язку покриттів зазвичай використовується два методи:

1. Метод дряпання, при якому гостра голка із заданою вагою, лежить унизу металевої поверхності, та є показником порівняльної «міцності зв'язку».

2. Випробування на розтягнення й вигин, при яких за допомогою клею нормальні та паралельні навантаження, відповідно, прикладаються до керамічного покриття. Навантаження, виражені в силі на одиницю площі, називаються міцністю на розтягнення й вигин, відповідно.

Варіабельність результатів тестів на відрив показує, що навіть при ідентичній підготовці зразків, все ще існує значний розкид у даних (табл. 3.10). Крім того, в основі варіабельності даних можуть бути відмінності процедур імплантації (кортикальна або губчаста кістка, навантажений або ненавантажений), відмінності методів нанесення

покриття і / або обробки зразка тканини - імплантат до тесту на відрив. Проте, міцності ГАП покриттів вище, ніж у об'ємних імплантатів. Крім того, основний внесок у біомеханіку композитних імплантатів, застосовуваних для заміщення твердих біологічних тканин у стоматології, ортопедії та травматології (пластини, стрижні, саморізи, спиці, штифти тощо), буде вносити металева підкладка, на яку нанесене ГАП-покриття.

Таблиця 3.10 – Середня міцність на відрив (МПа) ГАП покриттів торгових марок

Тиждень після імплантації	Boone	Cook	Dhert	Geesink	Geesink	Klein Poser	Verheye
3	–	–	–	–	–	–	2,9
4	5,9	–	–	–	–	–	–
5	–	7,0	–	–	–	–	–
6	–	–	–	49,1	–	–	5,8
10	–	7,0	–	–	–	–	–
12	8,2	13,3	54,8	34,5	8,2	9,8	–
25	29,9	17,3	–	–	–	–	3,3
104	–	–	–	29,7	–	–	–
108	–	–	–	–	44,0	–	–

Вироби медичного призначення піддаються механічним навантаженням у процесі виготовлення та деякі з них (клапани серця, судини, сухожилля тощо) під час функціонування в організмі. Механічні навантаження можуть призводити до механодеструкції та до механоактивації. При механоактивації хімічних процесів розкладання, заміщення, приєднання тощо, на відміну від механодеструкції, механічні сили не ініціюють процес деструкції, а лише знижують енергію активації. Ефект механічної обробки може проявитися подальшої взаємодії виробів із компонентами середовища.

Оскільки матеріали на основі фосфатів кальцію мають виключну біосумісність, але не характеризуються достатніми біомеханічними властивостями, а найкращі матеріали для створення ортопедичних пристроїв опорно-рухового апарату, що піддаються механічним навантаженням – титанові сплави з високими біомеханічними властивостями – не мають біоактивності, то активно проводяться роботи щодо створення покриттів із біоактивної кераміки для титанових компонентів ендопротеза, які мають контакт із кістковою тканиною.

На відміну від інших покриттів, у яких відбувається лише пасивне зростання кісткової тканини і, отже, фіксація імплантатів (насамперед шляхом механічного зчеплення з кістковою тканиною), у покриттів на основі гідроксиапатиту на цей, загальний для всіх шорстких та пористих матеріалів, ефект нашаровується (і навіть перебиває його) специфічна форма високої реактогенності – здатність до активної остеокондукції, тобто біологічна активність.

Кількість β -ТКФ, α -ТКФ і аморфної фази, що допускається в покритті, регламентується стандартом ISO 13779-2:2000. У ньому наводяться такі вимоги, як кристалічність покриття не менше 45 об. %, наявність інших фаз не більше 5 об. %. В умовах перебування імплантату в живому організмі випередження розчинення цих фаз із покриття порівняно з ростом нової кісткової тканини може призвести до порушення фіксації імплантату та до вимушеної його подальшої заміни. Тому, для надійної фіксації імплантату необхідно, щоб об'єм ГАП-покриття, яке розчиняється, заміщувався зростаючою кістковою тканиною, і імплантат, у кінцевому підсумку, вросав у кістку. Отже, для отримання стабільних слаботорозчинних покриттів необхідно ретельно контролювати кількість ТКФ й аморфної фази.

Товщина покриття на основі ГАП на імплантаті, з одного боку, повинна забезпечувати надійний захист від взаємодії між його металевою основою імплантату й живими тканинами організму. З іншого боку, відомо, що зі збільшенням товщини покриття міцність його зчеплення з основою знижується. Тому, щоб забезпечити міцне сполучення між покриттям і матеріалом імплантату, необхідно прагнути до мінімізації товщини покриття. Міцність покриттів на основі ГАП повинна забезпечувати їх збереження та надійне функціонування в організмі впродовж тривалого часу. Міцність зчеплення покриття з основою залежить від механічного зчеплення з нерівностями поверхні. Міцність зчеплення покриттів із ГАП забезпечується не тільки механічно, а й за допомогою хімічних ковалентних зв'язків, що утворюються внаслідок реакції між шаром оксиду титану на поверхні імплантату та ГАП.

За стандартом ISO 13779-2 достатню міцність зчеплення покриття з основою прийнято вважати величиною не менше 15 МПа.

Найважливішими характеристиками поверхні імплантатів, які контактують з кісткою, є наявність пор і розвиненого рельєфу поверхні. Обидва показники впливають на міцність сполучення імплантату з

кістковою тканиною. У разі використання імплантатів із біорезорбційної кераміки (на основі ГАП, ТКФ тощо.) відкрита пористість та розвинений рельєф унаслідок збільшення поверхні контакту імплантату з тканинами організму впливає і на швидкість біорезорбції.

Для успішного вrostання кровоносних судин необхідно, щоб пори були розміром не менше 150 мкм. При формуванні на поверхні імплантату покриттів із ГАП величина пористості змінюється в межах від 5 % до 50 %. Однак підвищення пористості від 5 % до 15 % призводить до збільшення деградації покриттів і ослаблення механічних властивостей на межі кістка – покриття.

Підвищення міцності сполучення покриття імплантату з кісткою може бути досягнуто в разі збільшення шорсткості покриття й наявності пористості з розміром пор близько 150 мкм. Однак у разі нанесення газотермічних ГАП завтовшки до 150 мкм великий розмір пор (> 150 мкм) може призвести до утворення наскрізної пористості та викликати небажаний контакт і взаємодію металу імплантату з середовищем організму, крім того, підвищення пористості призведе до погіршення механічних властивостей таких покриттів. Тому найоптимальнішим вважається формування покриття композиційної будови, і одним із варіантів вирішення пропонується формування на поверхні імплантату за допомогою плазмового напилення спеціального пористого підшару. Ці резорбційні керамічні покриття, однак, характеризуються низькими показниками зчеплення з металом основи, зокрема в наслідок у результаті невідповідності термічних коефіцієнтів лінійного розширення (ТКЛР) матеріалу й підкладини.

Порівняльний аналіз фізико-хімічних та експлуатаційних властивостей існуючих покриттів на основі склокерамічних покриттів (СКП) та склокомпозиційних покриттів (СКМП) свідчить про актуальність застосування склокристалічних покриттів по титану за шлікерною технологією нанесення.

Біостекла та склокераміка

Більшість стекол для отримання біосумісних і біоактивних склокристалічних матеріалів зазвичай має такий склад та механічні властивості (табл. 3.11):

1) $\text{SiO}_2 - \text{Al}_2\text{O}_3 - \text{MgO}$ – як каталізатор кристалізації використовують TiO_2 або ZnO ;

2) $\text{SiO}_2 - \text{Al}_2\text{O}_3 - \text{CaO}$ – на основі цієї системи отримують досить міцні, хімічно стійкі, стійкі до зношування склокристалічні вироби,

до яких для забезпечення тонкозернистої об'ємної кристалізації у високо кремнеземистої області необхідно вводити від 11 % до 18 % TiO_2 ;

3) $\text{P}_2\text{O}_5 - \text{Al}_2\text{O}_3 - \text{CaO}$ ($\text{TiO}_2 - 1-2\%$) – склокристалічні матеріали цієї системи після термічної обробки утворюють біоактивну пористу склокераміку, яка є досить стійкою до дії біологічних рідин і володіє високими механічними властивостями;

4) $\text{P}_2\text{O}_5 - \text{SiO}_2 - \text{CaO}$ – основною кристалічною фазою даної склокераміки є кристали гідроксиапатиту, які деформовані й не утворюють характерну гексагональну форму. Ця дефектність, очевидно, лежить в основі того, що вони не виявляють яку-небудь біоактивність;

5) $\text{P}_2\text{O}_5 - \text{SiO}_2 - \text{Na}_2\text{O} - \text{CaO}$. У цій системі в 1971 р. отримано перше біоскло, яке при взаємодії з кістковими тканинами й рідинами здатне утворювати на своїй поверхні шар із гідроксиапатиту та фосфату кальцію. Це скло характеризується низькою міцністю, і призводить до втрати жорсткості фіксації при використанні такого матеріалу, або покриттів з нього, для виробництва виробів, які використовуються при остеосинтезі;

6) $\text{P}_2\text{O}_5 - \text{CaO}$ – ця система була заснована на тому, що до її складу входять кальцій фосфатні сполуки найбільш близькі до складу натуральної кістки. Фосфатні стекла не знайшли широкого застосування, оскільки мають низьку механічну міцність, навіть якщо вони використовуються у вигляді кристалічних матеріалів;

7) $\text{P}_2\text{O}_5 - \text{TiO}_2 - \text{CaO}$ – стекла на основі даної системи при визначенні їхньої міцності на вигин не витримують необхідних навантажень;

8) $\text{P}_2\text{O}_5 - \text{TiO}_2 - \text{CaO} + \text{ГАП}$ – композити на основі цієї системи не використовуються в травматології та ортопедії через низькі значення міцності і деформованості;

9) $\text{P}_2\text{O}_5 - \text{TiO}_2 - \text{CaO} - \text{Nb}_2\text{O}_5 + \text{ГАП}$ – композити на основі цієї системи характеризуються невисокими показниками міцності;

10) $\text{P}_2\text{O}_5 - \text{TiO}_2 - \text{CaO} - \text{Nb}_2\text{O}_5$ – стекла на основі цієї системи мають досить високий модуль пружності, але низьку міцність на вигин;

11) $\text{P}_2\text{O}_5 - \text{SiO}_2 - \text{CaO} - \text{Nb}_2\text{O}_5 - \text{Al}_2\text{O}_3$ стекла на основі цієї системи мають високі характеристики на вигин, але є надзвичайно крихкими матеріалами.

Варто зазначити, що оксид ніобію, хоча й має невисоку розчинність, але й має здатність накопичуватися в кістках, вбудовуючись, очевидно в структуру ГАП, що може призвести до погіршення біомеханічних властивостей кісткової тканини. Крім того, ця сполука сприяє розростанню

сполучної тканини і, як наслідок, до зниження міцності фіксації імплантатів. Монофазна біоактивна кераміка, така як скло типу *Bioglass* і спечений ГАП, не мають такої високої механічної міцності, як кортикальна кістка людини.

Таблиця 3.11 – Значення міцності на вигин і модуля пружності високо фосфатної склокераміки порівняно з природними та штучними матеріалами

№ з/п	Вид матеріала	Міцність на вигин, МПа	Модуль Юнга, ГПа
1	Кістка	60–100	5–15
2	ГАП кераміка	100	–
3	$P_2O_5 - SiO_2 - CaO$	33	49
4	$P_2O_5 - TiO_2 - CaO + \text{ГАП}$	19	17
5	$P_2O_5 - TiO_2 - CaO - Nb_2O_5 + \text{ГАП}$	72	76
6	$P_2O_5 - SiO_2 - CaO - Nb_2O_5 - Al_2O_3$	22	28
7	Корундова кераміка (Al_2O_3)	130	400

Наукова група під керівництвом Tomiharu Matsushita спробувала в 1982 р приготувати аналогічний кістці композит у процесі кристалізації скла. Як армвальну фазу у цьому склі викорисивують β -воластоніт ($CaO \cdot SiO_2$), що складається з силікатної ціпкової структури. Ця склокераміка отримала назву А/В від назв кристалічних фаз, і комерційну назву Cerabone® А-В. Склокераміка може легко оброблятися в складні форми алмазними інструментами. Так, А/В склокераміка обробляється у вигляді штучних хребців, міжхребцевих дисків, спінальних шайб і шурупів. Деякі механічні властивості А/В стеклокераміки: щільність – 3,07 г/см³; міцність на вигин – 215 МПа; межа міцності на стиснення – 1,08 МПа; модуль Юнга – 118 ГПа; твердість за Віккерсом (HV) – 680 МПа; в'язкість руйнування – 2,0 МПа^{1/2}.

Міцність на вигин (215 МПа) цієї склокераміки майже вдвічі більше, ніж у щільного спеченого ГАП (115 МПа) і навіть більше, ніж у кортикальної кістки людини (160 МПа) у середовищі повітря. Висока міцність на вигин А/В склокераміки визначається кристалізацією воластоніту, а також апатиту. Ця склокераміка має в'язкість руйнування 2,0 МПа та, як наслідок високу міцність на вигин. Склокераміка А/В має шорстку поверхню розлому. Це означає, що воластоніт ефективно запобігає прямолінійному поширенню тріщин, змушуючи їх повертатися

або розгалуджуватися. Примітно, що воластоніт надає такий армувальний ефект, навіть якщо він має не волокнисту, а зернисту форму.

Якщо до зразку безперервно прикладається напруга на вигин 65 МПа, А/В склокераміка зможе витримувати її протягом більше 10 років, тоді як щільний спечений ГАП зможе витримати навантаження тільки протягом 1 хв. Експерименти на тваринах показали, що А/В склокераміка зберігає свою високу механічну міцність протягом тривалого функціонування *in vivo*. При цьому величина втоми А/В склокераміки може бути зменшена модифікацією поверхні, наприклад, імплантацією іонів Zr.

З метою прискорення процесів деградації та зменшення термінів перебування в модельних середовищах до інкубації склокристалічні біоактивні матеріали піддають механічним навантаженням у МР (Р = 140 МПа) та визначали їхню здатність до механодеструкції за зміною механічних властивостей.

Дослідження механічних властивостей розроблених склокристалічних матеріалів дало змогу встановити, що значний вплив на дані показники мають модифікувальні домішки та особливості структури матеріалів. Так, найвищими показниками твердості (*HV*) характеризується зразки АСЗ-1, АСЗ-2 та АСЗ-4 завдяки високому вмісту оксидів цинку, магнію та лантану у їхньому вихідному складі (табл. 3.12). Для зразку АСЗ-5 твердість є декілька нижчою і наближається до твердості кісткової тканини, що дозволить його використовувати як біосумісний матеріал в єдиній системі опорно-рухового апарату людини без додаткового навантаження на кісткову тканину. Показник тріщиностійкості (K_{IC}) є найвищим для матеріалу АСЗ-5 завдяки формуванню орієнтованої взаємопроникної тонкокристалічної структури. Міцність дослідних матеріалів на стискання та на вигин корелюється з даними їхнього K_{IC} і є найвищими для матеріалу АСЗ-5, що дає змогу його використовувати при змінних навантаженнях *in vivo*.

Після витримки при навантаженні в МР механічні властивості розроблених матеріалів знизилися аналогічно їхній стійкості в МР. Так, найменші зміни механічних властивостей спостерігаються для матеріалу АСЗ-5, який характеризується високою структурною міцністю завдяки формуванню ситалізованої структури за механізмом фазового розділу, найбільші – для матеріалу АСЗ-4. Загалом зниження механічних властивостей пов'язане з ушкодженням поверхні скломатеріалу

реагентами першого роду й формуванням щільної структури захисного кремнегелевого шару для хімічностійких матеріалів АС3-5, АС3-3 та розвиненої структури кремнегелевого шару для більш розчинних скломатеріалів АС3-1, АС3-2, АС3-4. Це дає змогу зробити висновок про здатність розробленого матеріалу АС3-5 витримувати механічні навантаження в умовах його гідролітичної деструкції.

Таблиця 3.12 – Механічні властивості матеріалів серії АС3

Властивості	Маркування				
	АС3-1	АС3-2	АС3-3	АС3-4	АС3-5
Показники властивостей вихідних матеріалів					
HV , МПа	4 950	5 550	4 000	4 780	3 800
K_{IC} , МПа·м ^{1/2}	1,5	1,8	1,7	1,5	2,8
$\delta_{\text{вигин}}$, МПа	120	140	130	120	160
$\delta_{\text{стиснення}}$, МПа	250	350	250	250	400
Показники властивостей вихідних матеріалів після витримки в МР					
HV , МПа	3 800	4 550	3 800	4 000	3 700
K_{IC} , МПа·м ^{1/2}	1,2	1,5	1,6	1,2	2,6
$\delta_{\text{вигин}}$, МПа	100	120	120	100	150
$\delta_{\text{стиснення}}$, МПа	200	300	220	200	380

Порівняльна характеристика механічних властивостей і щільності біоактивних матеріалів наведена в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13 – Порівняльна характеристика властивостей біоактивних матеріалів

Показники	Bioglass	Cervital KGS	Cerbone A-W	Bioverit	ГАП
Щільність, г/см ³	–	–	3,07	2,80	3,16
Міцність на стиснення, МПа	–	500	1080	500	500–1 000
Міцність на вигин, МПа	42	100–150	215	100–160	115–200
Модуль Юнга, ГПа	35	–	118	77–88	80–110
Межа міцності, МПа	–	–	2,0	0,5–1,0	1,0
Ударна в'язкість, п	–	–	33	–	12–27
Твердість за Вікерсом, HV	–	–	680	500	600

3.2 Характер біоактивності керамічних та скломатеріалів

Важливим фактором успішної адаптації біосумісних скломатеріалів *in vivo* є відтворення структури та хімічного складу матеріалу, наближеного до природної кістки, для формування кісткової тканини на його поверхні.

3.2.1 Теорія біоактивності керамічних та скломатеріалів

Ключовим питанням теорії біоактивності неорганічних матеріалів є виявлення характеру їхнього поведіння в живому організмі. У результаті розробок за участі біологів, хіміків та технологів на цей час сформульовані основні умови прояву біоактивності кераміки, стекол і ситалів:

- необхідність утворення на поверхні матеріалу перехідної аморфно-кристалічної зони, яка включає полікристалічний кальційфосфатний шар з апатитоподібною структурою, яка є близькою до структури кісткового гідроксиапатиту;

- проходження на поверхні матеріалу біохімічних процесів за участі колагену, протеїнів, пектинів та макрофагів, які обумовлюють остеогенез, у перехідній зоні.

Отже, з огляду на наведене вище, стає зрозумілим, що в складі біоактивного матеріалу необхідною є присутність оксидів кальцію та фосфору, які становлять основу мінеральної частини кістки. Окрім цього, матеріал повинен мати заданий рівень розчинності, який забезпечує дифузію іонів кальцію та фосфору в середовищі живого організму та на його поверхні повинні існувати локальні області зародкотворення (нуклеації) кристалів.

З позицій фізико-хімії механізм утворення зв'язку біоматеріалу з кісткою полягає в реалізації комплексу поверхневих явищ і процесів. Основні з них наведені нижче:

- розчинення, тобто перехід у навколишнє середовище компонентів матеріалу;

- осадження на поверхні матеріалу компонентів середовища (насамперед кальцію та фосфору) при пересиченні його цими компонентами внаслідок розчинення матеріалу;

- гетерогенне (за участі поверхні матеріалу) зародкотворення кристалів апатиту;

- структурні перетворення в поверхневих шарах матеріалу (ріст кристалів апатиту, пороутворення, заповнення пор фізіологічним середовищем тощо).

У результаті цих процесів на межі розподілу «біоматеріал – кістка» утворюється проміжна зона, яка характеризується вираженим градієнтом концентрації окремих компонентів.

Гідратація поверхні біоактивного матеріалу й зародкотворення апатиту

Склад і кислотно-основні характеристики середовища істотно впливають на кінетику росту кристалів гідроксиapatиту. Встановлено, що кристалізації гідроксиapatиту сприяє відносна сталість показника кислотності pH (7,3) фізіологічних середовищ (таке значення pH є умовою стабільного існування гідроксиapatиту), а також присутність у складі штучної плазми катіонів Na^+ , K^+ , Mg^{2+} і аніонів Cl^- , HCO_3^- , HPO_4^{2-} у домішкових концентраціях. У зв'язку з цим інтенсивність утворення гідроксиapatиту збільшується у ряді: вода – фізіологічний розчин – штучна плазма.

Вплив іонів фосфатів, зокрема адсорбція триполі- й триметафосфатів, визначає швидкість росту кристалів гідроксиapatиту. З гідроксиapatитом вступають у реакцію також сполуки фтору та іони металів, зокрема олова й заліза.

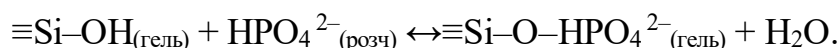
Розвиток апатитоподібного шару спостерігали на гідратованих поверхнях титановмісних матеріалів, збагачених групами $Ti-OH^-$ (титанатний гель, отриманий за золь-гель методом, титановмісні стекла). Отже, різні структурні елементи типу $Me-OH^-$ можуть ініціювати процес зародкотворення апатиту. Ці положення є основою синтезу біоактивних матеріалів на основі металевого титану та органічних полімерів, поверхня яких спеціальним методом обробляється у водних розчинах для створення гідратованих шарів. У зв'язку з цим становлять інтерес біоактивні матеріали, які вміщують кремній.

Кремнійвмісні кальцій фосфатні скло матеріали відрізняються особливістю гідратації поверхні. Силікатні матеріали гідролізуються з утворенням желеподібного багатокремнеземного шару, насиченого групами OH^- . Цей шар відіграє важливу роль у механізмі апатитоутворення. Вважається, що структурні елементи $Si-OH^-$ забезпечують місця для гетерогенного зародкотворення кристалів апатиту.

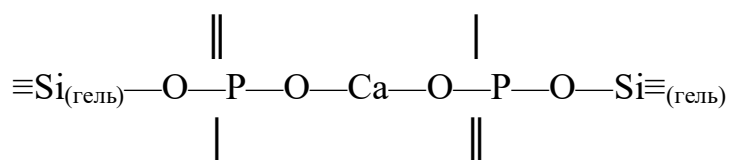
Підтвердженням цього є той факт, що при обробці в штучній плазмі (плазма містить іони, необхідні для апатитоутворення) різних матеріалів виникнення кристалів апатиту спостерігається найчастіше за наявності у складі матеріалу кремнезему в зв'язаному (скло, ситали) або вільному вигляді (кремнеземний гель, виготовлений методом золь-гель-технології). При цьому термічна обробка гідратованого кремнеземного гелю при 900 °C (дегідратація) ускладнює утворення апатиту на його поверхні.

З погляду біоактивності кращий вміст SiO_2 у матеріалі становить від 46 мол. % до 55 мол. %. У цьому випадку спочатку на поверхні імплантата виникає гідратований кремнеземний шар, потім утворюється апатитоподібний шар. При низькому вмісті SiO_2 (менше 40 мол. %) спостерігається одночасне утворення цих шарів, при високому (більше 60 мол. %) – утворюється тільки кремнеземний шар.

Зв'язування силікатного гелю й формування на його поверхні кальцій-фосфатних шарів проходить у два етапи. Силанольні угруповання перш за все зв'язуються з фосфатом за реакцією нейтралізації:



Вільні $\equiv\text{Si}-\text{O}-\text{PO}_2-\text{O}-$ ланцюжки зшиваються катіонами кальцію, які стабілізують силікатний гель, формують тривимірну структуру:



Цей механізм призводить до зниження атомного співвідношення $\text{Ca}:\text{P}$. Дослідженнями *in vivo* підтверджено, що на початкових етапах формування молодої кістки відношення $\text{Ca}:\text{P}$ характеризується низькими значеннями. Надалі на поверхні кальційфосфатного шару кристалізується низькоструктурований карбонатгідроксиapatит (КГА), у якому джерелом груп $[\text{CO}_3]^{2-}$ також є кісткова тканина. Поступово співвідношення $\text{Ca}:\text{P}$ підвищується, та надалі на матриці кристалізуються ГАП, карбонатгідроксиapatит і трикальційфосфат.

Утворення кристалів апатиту на гідратованій кремнеземистій поверхні є лише окремим випадком загального принципу зародкотворення апатиту. Силанольні групи індукують утворення апатиту не безпосередньо, а через первинне утворення силікату кальцію, яке може бути пояснено взаємодією між негативно зарядженими силанольними групами й позитивно зарядженими іонами кальцію.

У результаті формується міцний зв'язок кісткової тканини з поверхнею імплантату, і у разі резорбції імплантованого матеріалу молода кісткова тканина поступово заміщує імплантат.

У випадку кальційсилікофосфатних стекол або ситалів структура зони зрощування з кісткою неоднорідна за товщиною: безпосередньо на поверхні імплантату спостерігається утворення аморфного кремнеземистого шару, збідненого іншими компонентами; далі розташовується кальційфосфатний шар, який має аморфну структуру. Ця структура протягом часу (7–10 діб) кристалізується з утворенням апатитоподібної полікристалічної фази.

Стадії реакцій на поверхні біоактивного матеріалу можна розмістити у такому порядку:

- 1) біоактивне скло;
- 2) утворення зв'язків $\equiv\text{SiOH}$;
- 3) поліконденсація $\equiv\text{SiOH}-\text{HOSiO}\equiv \rightarrow \equiv\text{Si}-\text{O}-\text{Si}\equiv$;
- 4) адсорбція катіонів Ca^{2+} та груп PO_4^{3-} , CO_3^{2-} ;
- 5) кристалізація карбонатного гідроксиapatиту;
- 6) адсорбція біологічних фрагментів шаром карбонатного гідроксиapatиту;
- 7) дія макрофагів;
- 8) скріплення кісткових клітин;
- 9) диференціація кісткових клітин;
- 10) формування кісткової матриці;
- 11) кристалізація кісткової матриці.

Таку схему можна подати у вигляді рисунка (рис. 3.4).

Можна сказати, що межа між живою та неживою матеріями проходить на стадіях 4–5.

У разі кремнійвмісних кальційсилікофосфатних стекол або ситалів структура цієї зони неоднорідна за товщиною: безпосередньо на поверхні імплантату спостерігається утворення аморфного кремнеземистого шару, збідненого іншими компонентами; далі розташовується кальційфосфатний шар, який має аморфну структуру. Ця структура протягом часу (7–10 діб) кристалізується з утворенням апатитоподібної полікристалічної фази (рис. 3.5).

Встановлено, що на межі з кремнегелевим шаром співвідношення компонентів $\text{Si} : \text{Ca} : \text{P} = 2,1 : 0,6 : 0,4$ відносних одиниць, кремнегелевий шар на межі з кальційфосфатним шаром характеризується співвідношенням компонентів $\text{Si} : \text{Ca} : \text{P} = 2,8 : 0,2 : 0,1$ відносних одиниць та розміром близько 80 мкм, кальційфосфатний шар на межі з кісткою характеризується співвідношенням компонентів $\text{Si} : \text{Ca} : \text{P} = 0,2 : 2,2 : 1,4$ відносних одиниць та розміром близько 40 мкм.

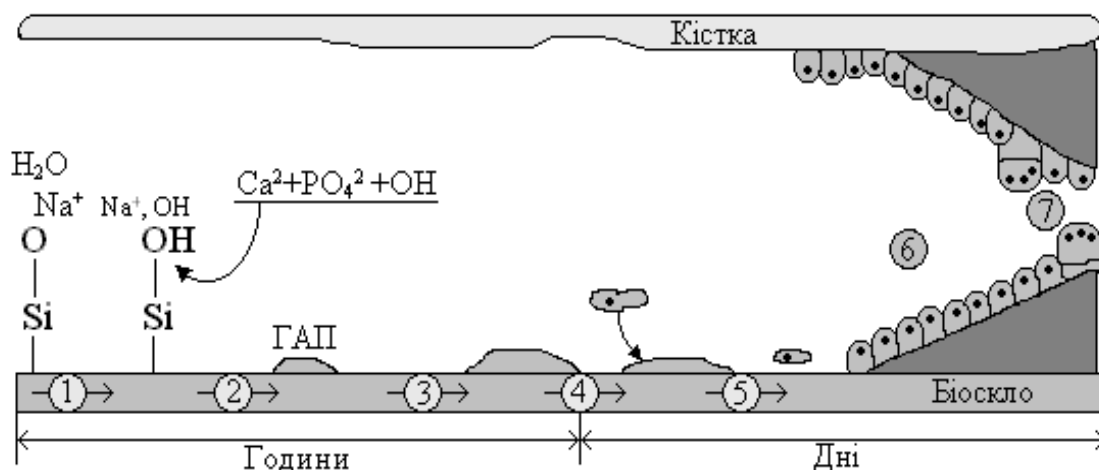


Рисунок 3.4 – «Події» на межі біоскла та кісткової тканини:

- 1 – формування Si–ОН-груп на поверхні скла в наслідок іонного обміну;
- 2 – утворення аморфного фосфату кальцію на поверхні гідратованого скла та його кристалізація в ГАП; 3 – адсорбція біологічно активних речовин апатитовим шаром;
- 4 – “включення” імунної системи, направлений викид та адсорбція специфічних кісткових білків; 5 – закріплення недиференційованих клітин та їх перетворення у кісткові клітини; 6 – зростання кісткової матриці та її мінералізація;
- 7 – перебудовування кісткової тканини та «заростання» інтервалу між склом та кісткою.

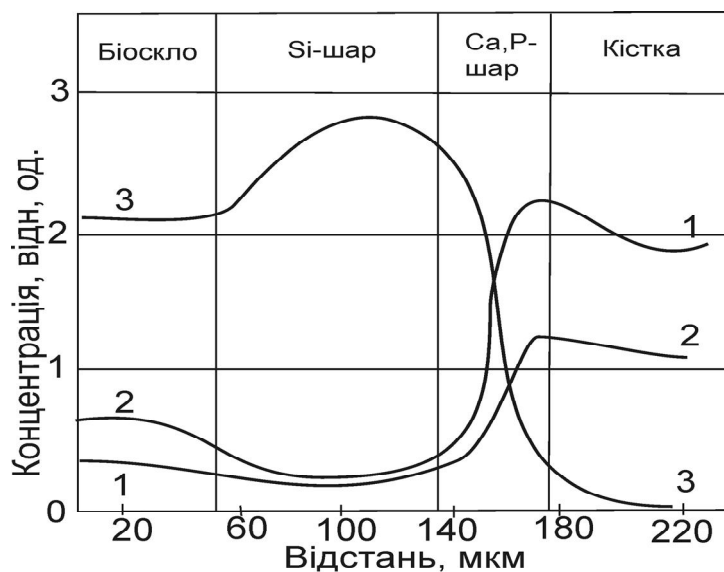


Рисунок 3.5 – Концентраційне розподілення компонентів на межі розділу «Біоматеріал-кістка»:

1 – фосфор; 2 – кальцій; 3 – кремній

Перехідний шар між біоактивним матеріалом та кісткою може мати товщину до 1 мм (порівняно з шаром волокнистої сполучної тканини, яка має товщину близько 1 мкм, у разі імплантування біоінертної кераміки) і бути настільки міцним, що злом трапиться в будь-якому місці, але не в зоні зрошування.

3.2.2 Методи оцінки біоактивності кальційфосфатних матеріалів

Оцінка можливості формування апатиту на поверхні імплантату в умовах *in vitro* є необхідною для визначення можливості мінералізації імплантату (табл. 3.14).

Таблиця 3.14 – Методи оцінки біоактивності кальційфосфатних матеріалів

Прояв біоактивності кальційфосфатних матеріалів	Методи фізико-хімічного дослідження
Формування апатиту на поверхні матеріалів	
Розчинення, осадження на поверхні компонентів МРО	Гравіметричний метод, ISO 23317:2012
Ступінь зв'язування з альбуміном, γ -глобуліном	Атомно-адсорбційний
Ступінь вилуговування іонів катіонів та аніонів	Фотометричний, атомно-адсорбційний
Характер поверхні матеріалу	Електронно-мікроскопічний
Структура поверхні	
Хімічний склад поверхневих шарів, співвідношення Ca:P	Рентгеноспектральний, рентгенофлуоресцентний
Мікрорельєф поверхні	Профілографія
Вільна поверхнева енергія	Метод Оуенса – Вендта – Кабле

Прояв біоактивності кальцій фосфатних матеріалів реалізується як здатність до формування апатиту на поверхні імплантатів в модельній рідині організму (МРО) (simulated body fluid, SBF) (табл. 3.15).

Таблиця 3.15 – Іонна концентрація компонентів у плазмі крові людини та в МРО

Компоненти	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	HCO ³⁻	HPO ⁴ ²⁻	SO ⁴ ²⁻	pH
МРО	142,0	5,0	1,5	2,5	147,8	4,2	1,0	0,5	7,4
Плазма крові людини	142,0	5,0	1,5	2,5	103,0	27,0	1,0	0,5	7,2–7,4

Оцінка хімічного складу та структури поверхні біоактивних матеріалів після витримки в МРО дасть змогу зробити висновок як про їхні строки резорбції, так і про здатність до їхньої мінералізації за визначений термін.

Значення вільної енергії поверхні (ВЕП) біоактивних матеріалів, після витримки в 10-ти % розчині альбуміну (альбумін людський 10 % розчин для інфузій, марки «Альбумін-Біофарма», виробник – компанія «Біофарма») впродовж 5 діб визнають за методом

Оуенса – Вендта – Рабеля – Кабле, згідно з яким поверхнева енергія твердого тіла включає два компоненти: дисперсійний та полярний. Цей метод передбачає розрахунок ВЕП на основі кута контакту між поверхнею матеріалу та різними рідинами з подальшим розрахунком двох її поверхневих компонентів за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення Mathcad. Для підвищення точності отриманих значень було використано шість рідин із відомими полярними та неполярними компонентами поверхневого натягу.

3.2.3 Прояв біоактивності кальційфосфатних матеріалів

Розвиток медичної науки й техніки вимагає створення ендопротезів нового покоління призначених для тривалого функціонування в організмі, зокрема офтальмологічних та урологічних імплантатів, протезів клапанів серця, кровоносних судин тощо. Матеріали для виготовлення ендопротезів повинні забезпечувати біосумісність протягом тривалого часу, а саме: не змінювати фізико-хімічні властивості; не викликати хронічного запалення; не проявляти канцерогенний ефект; не підлягати кальцифікації. Однак варто підкреслити, що поряд зі здатністю до кальцифікації формування кальційвмісних сполук у організмі відіграє важливу роль для відновлювальної функції кісткових тканин. На сьогодні для створення кісткових ендопротезів існує низка спеціальних технологічних рішень і методів виготовлення імплантатів із регульованими термінами резорбції.

Ефективність функціонування кісткових ендопротезів завдяки формуванню міцного шару зчеплення в системі імплантат – кістка реалізується з урахуванням теоретичного підходу до обґрунтування кальцифікації біоматеріалів. При клітинному підході первинні стадії кальцифікації пов'язують або з наявністю вже загиблих клітин (як у разі з обробленими біологічними тканинами), або з загибеллю клітин реципієнту, які адгезуються на біоматеріалі. Сьогодні широко апробується теорія, побудована на утворенні комплексів кальцій – фосфоліпід – фосфат, причиною утворення яких є афінність кислих фосфоліпідів до іонів кальцію. Передбачається, що присутність таких комплексів у метастабільних розчинах кальцію та фосфатів провокує осадження нерозчинних кристалів гідроксиапатиту (ГАП).

Концентраційна теорія дозволяє врахувати й оцінити роль концентрації іонів кальцію та фосфатів у міжклітинній рідині.

Відомі фізико-хімічні теорії пов'язують гетерогенні центри зародження кристалів ГАП з макромолекулярною стерео конфігурацією колагену або розглядають трансформації попередників кристалічного гідроксиапатиту, такі як аморфний фосфат кальцію.

Одним з основних аспектів у дослідженні процесу кальцифікації біоматеріалів *in vivo* є встановлення механізму появи зародків нерозчинних форм фосфатів кальцію на поверхні біоматеріалів. Ця проблема охоплює низку фізико-хімічних і біохімічних аспектів. Відомі фізико-хімічні теорії пов'язують формування гетерогенних центрів зародження кристалів гідроксиапатиту (ГАП) на поверхні біоактивних матеріалів із трансформацією попередників кристалічного ГАП, таких як аморфний фосфат кальцію. З урахуванням концентраційної теорії, яка дає змогу врахувати та оцінити роль концентрації іонів кальцію та фосфатів у міжклітинній рідині, механізм зародження та росту кристалів досліджують у мінеральних кальційнасичених середовищах.

Концентраційна теорія наочно реалізується при імплантуванні біоматеріалів на основі склокристалічних матеріалів, які характеризуються зміцненою структурою та регульованим рівнем резорбції.

Резорбція біоактивних матеріалів, осадження на поверхні фосфатів кальцію

Резорбція та зародкоутворення кристалів ГАП на поверхні кальційсилікофосфатних матеріалів залежить від структури поверхні, кристалізаційної здатності скла та виду контактного середовища.

За характером зміни структури поверхні під дією МРО та протеїнів можна свідчити про можливість взаємодії поверхні матеріалу з середовищем живого організму, що є важливим при вивченні формування апатитоподібного шару на матеріалі під дією органічної складової кісткового матриксу. Тому для визначення можливості забезпечення біологічної сумісності кальцій фосфатного матеріалу визначають:

- можливість адсорбції протеїнів із плазми крові та тканинної рідини в альбуміні (сироватка крові) упродовж визначеного терміну;
- здатність до формування апатитоподібного шару впродовж визначеного терміну в МРО.

Для досягнення відновлення кісткової тканини з використанням матеріалів на основі фосфатів кальцію повинні відповідати таким вимогам:

- поверхня матеріалу повинна бути розвиненою, оскільки клітинам кістки необхідно закріпитися на ньому;
- матеріали повинні бути біорезорбуючими, оскільки внаслідок формування нової кістки вони повинні поступово розсмоктуватись, що запобігає необхідності їх хірургічного видалення.

Вихід іонів натрію, кальцію та фосфатних груп матеріалів серії АСЗ у дистильованій воді (ДВ) визначаються також здебільшого структурою та складом залишкової склофазы. Основний внесок у втрати маси матеріалів після однієї доби витримки складають іони кальцію, які є більше ніж у 20 разів вищими за втрати іонів натрію та у 10 разів вищими за втрати груп $[\text{PO}_4]^{3-}$ (рис. 3.16, а). Це пояснюється значним вмістом оксиду кальцію у вихідному складі стекол (15–17 мас. %), який входить до структури кристалічної фази ГАП та до складу склофазы.

Після тридцяти діб витримки покриттів у ДВ втрати іонів натрію та кальцію збільшуються близько у 5–10 разів і вирівнюються до іонів кальцію та фосфатних груп (рис. 3.16, б). За вказаний період найінтенсивніше спостерігається вихід фосфатних аніонів, що обумовлюється особливостями структури силікатних і фосфатних складових стекол та різницею в механізмах їх розчинення. Це визначає переважний вплив виходу груп $[\text{PO}_4]^{3-}$ на підвищення кислотності середовища за вказаний період.

Високий вміст іонів кальцію як інгібіторів розчинення склофазы (іони кальцію можуть взаємно заміщуватися з іонами натрію у гідратованому шарі) у ДВ з $pH = 7,4$ після доби витримки для матеріалів АСЗ-2 та АСЗ-4 порівняно з матеріалами АСЗ-3 та АСЗ-5, істотно впливає на зменшення виходу фосфатних груп у розчин після 30 діб витримки, що може позначитися на подовженні тривалості перебігу процесу формування апатитоподібного шару. Для матеріалу АСЗ-5 оптимальний вихід фосфатних груп у ДВ забезпечує $pH=7,3$, що створює сприятливі умови кристалізації нестехіометричного гідроксиapatиту (нГАП) на поверхні дослідних матеріалів *in vivo* у скорочений період.

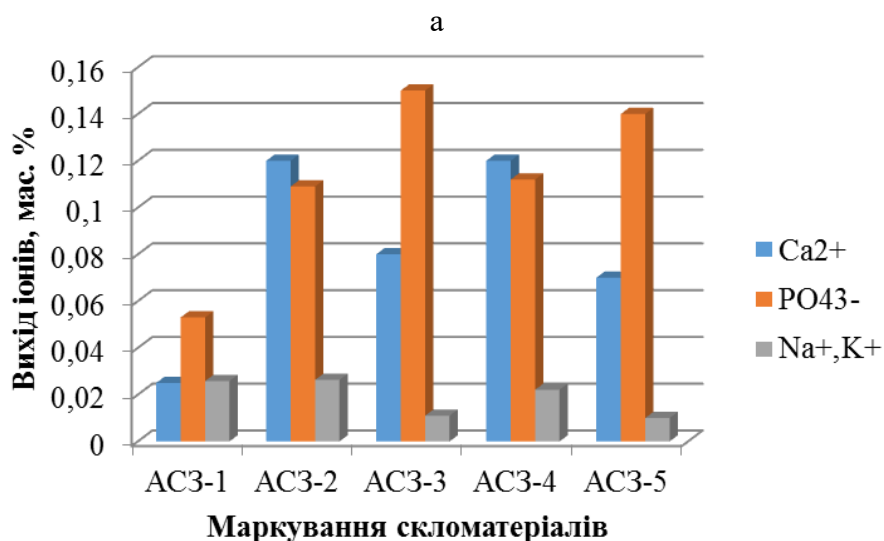


Рисунок 3.16 – Вихід іонів у ДВ після витримки матеріалів упродовж 1 доби (а) та 30 діб (б)

Приріст маси дослідних матеріалів впродовж витримки в МРО корелює з їхньою розчинністю у дистильованій воді та фізіологічних середовищах і є найвищим для матеріалу AC3-5 (рис. 3.17).

Загалом крива приросту маси має експоненціальний характер і свідчить про перебіг процесів розчинення до третьої доби та поступове осадження компонентів до сьомої доби з їхньою інтенсифікацією на чотирнадцяту добу. Подальший приріст маси дослідних скломатеріалів AC3-1, AC3-2, AC3-4 на 35-ту добу змінюється лише на 0,1 мас. %. Це пояснюється недостатнім виходом фосфатних груп у розчин після 30-ти діб витримки, який призведе до зниження інтенсивності формування апатитоподібного шару на поверхні матеріалів, і, як наслідок, збільшення терміну мінералізації розробленого покриття *in vivo* та строків зрощування з кісткою.

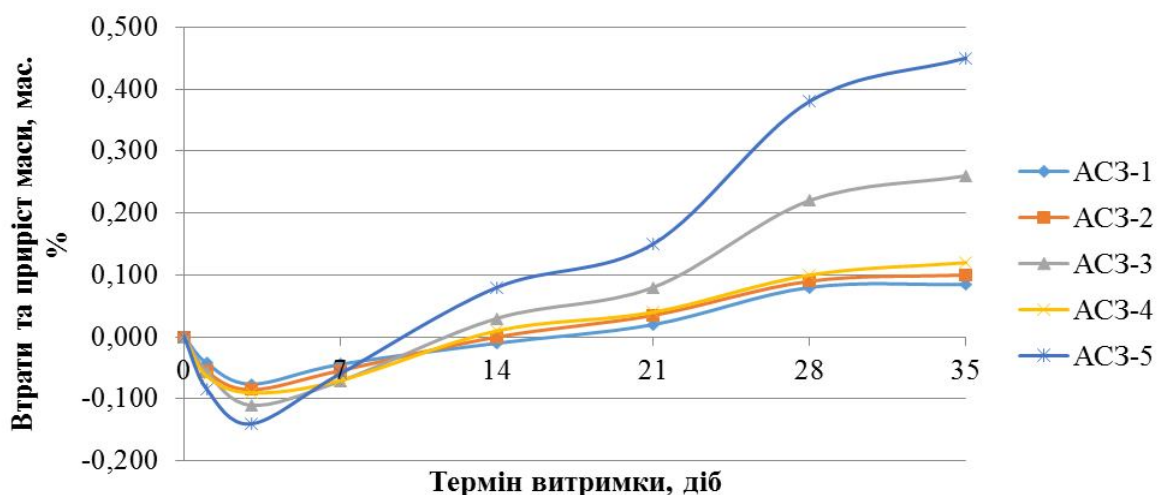


Рисунок 3.17 – Втрати та приріст маси після витримки дослідних скломатеріалів в МРО

Для матеріалів AC3-3 та AC3-5 інтенсивна зміна приросту маси (осадження компонентів) спостерігається за термін витримки від 21-ої до 28-ої доби. Однак для матеріалу AC3-3 підвищений вміст оксидів алюмінію та літію у його складі позначається на його зниженій розчинності. Для матеріалу AC3-5 загальний приріст маси через 35 діб витримки в МРО, який становить 0,45 мас. %, дозволить забезпечити одночасне прискорене формування апатитоподібного шару та ріст молодої кістки, що є запорукою довготривалого використання імплантату в умовах *in vivo*.

Дослідження хімічного складу та морфології поверхневих шарів біоактивних матеріалів in vivo

Підтвердженням механізму мінералізації імплантату та скріплення кісткової тканини з біоактивним матеріалом є дослідження після витримки матеріалу *in vivo*.

Дослідження морфології поверхні матеріалу імплантату та кісткової тканини продемонструвало, що для біоактивного склокристалічного (СКМ) кальційсилікофосфатного матеріалу AC3-5 в першу добу витримки спостерігається перебіг процесу гідролізу з утворенням зв'язків $\equiv\text{Si}-\text{OH}$ та наступною поліконденсація $\equiv\text{Si}-\text{OH} + \text{HO}-\text{Si}\equiv \rightarrow \equiv\text{Si}-\text{O}-\text{Si}\equiv + \text{H}_2\text{O}$. Результатом цього є формування тонкого желеподібного шару силіцієвої кислоти у вигляді дрібних нанонеоднорідностей по усій поверхні матеріалу та індивідуалізованих сфер аморфного фосфату кальцію (АФК) (рис. 3.18, а, I, II) як попередників кристалів гідроксиapatиту.

На загальному тлі сфер кремнегелевого шару (рис. 3.18, а І) спостерігаються поодинокі кристали (рис. 3.18, а ІІ), які мають пластинчасту форму. Проявом інтенсифікації процесу зародкоутворення кристалів гідроксиапатиту є зміна параметрів кристалічних ґраток апатитоподібних структур та морфологія кристалів, яка змінюється в процесі росту кристалів.

На початкових етапах росту (7–14 діб) дослідним матеріалом властиве утворення твердих розчинів зі структурою, істотно відмінною від структури гідроксиапатиту (нестехіометричний ГАП). Однак ріст кристалів для дослідних матеріалів, як і механізм зародкоутворення, суттєво відрізняється.

Для СКМ АСЗ-5 за вказаний період також спостерігається одночасна присутність кремнегелевого шару та пластинчастих кристалів (рис. 3.18, а, І), які формують агрегати різного розміру (рис. 3.18, б, ІІ).

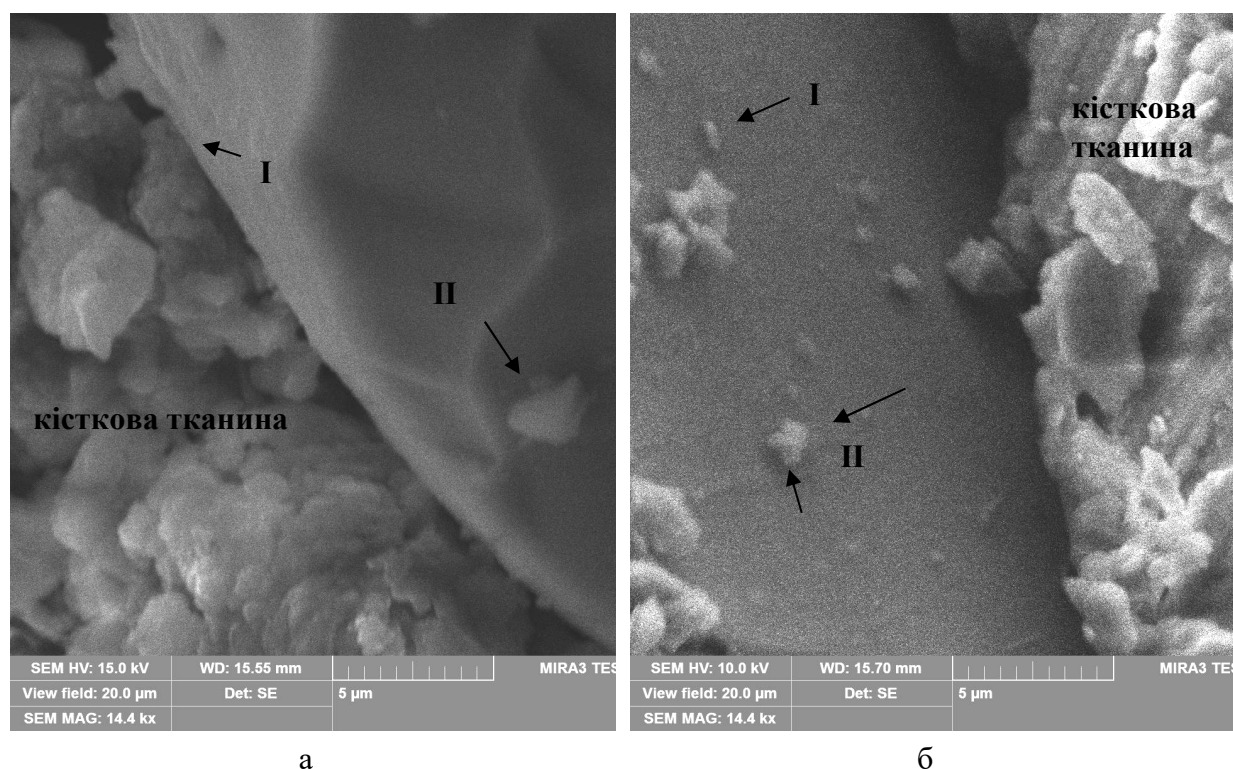


Рисунок 3.18 – Структура поверхні біоактивного матеріалу АСЗ-5 після 1 доби витримки (а) та після 7 діб витримки (б)

За період 14 діб для СКМ АСЗ-5 неоднорідності представлені сферолітами, які формують гребні та сколи (рис. 3.19, а, І). Цей процес супроводжується фазовим перебудуванням АФК, із подальшим вирівнюванням поверхні та формуванням пошарової структури матеріалу з наявністю пластинчастих кристалів нГАП (рис. 3.19, б, ІІ).

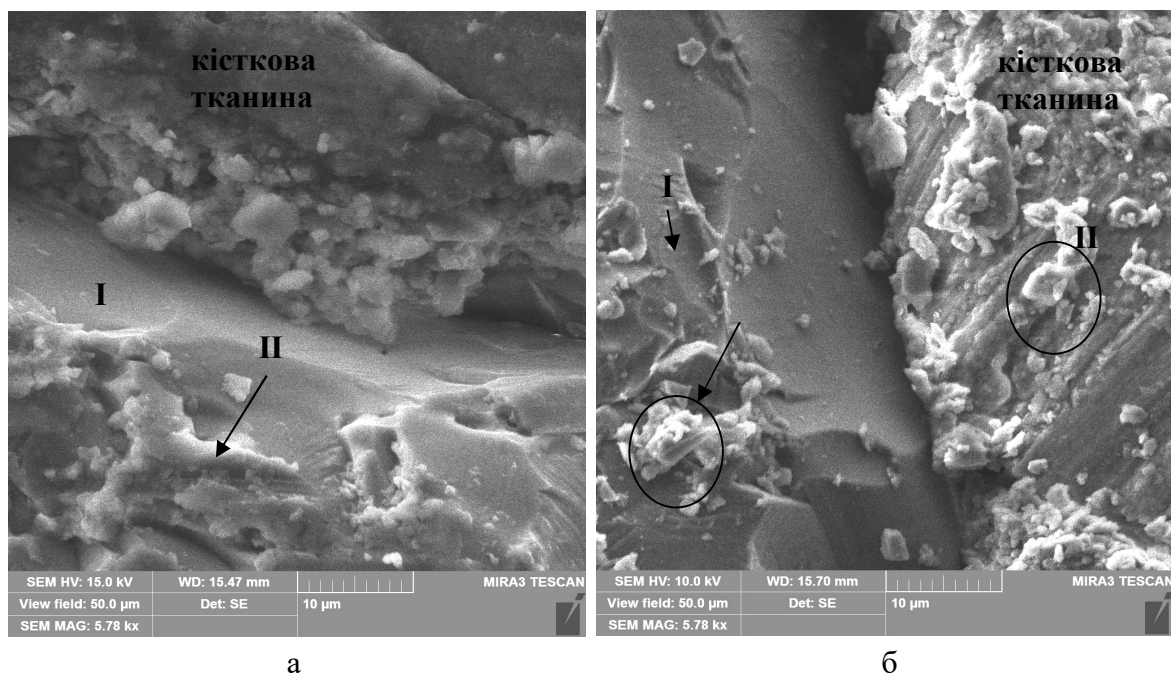


Рисунок 3.19 – Структура поверхні біоактивного СКМ АСЗ-5 після 14 діб витримки (а) та після 28 діб (б) витримки

Після 28-ої доби імплантації у структурі імплантату СКМ АСЗ-5 спостерігається формування агрегатів гідроксиапатиту (рис. 3.19, б, І), які є подібними кристалів для зрілої пластинчастої кістки (рис. 3.19, б, ІІ). На межі імплантат-кістка спостерігається формування перехідного шару, який вміщує подібно до матеріалу імплантату кристали пластинчасті структури карбонатгідроксиапатиту (КГАП). Це пов'язано з інкорпорацією карбонатних іонів у решітку апатиту, що впливає на процес мінералізації.

Інтенсифікація зародкоутворення для СКМ АСЗ-5 дає змогу вже на їхній поверхні на 28-му добу *in vivo* сформувати КГАП, який становить кристали гексагональної сингонії призматичних до голковидних, зібраних у агрегати (рис. 3.19, б, І). Кристали карбонатгідроксиапатиту присутні у формі пластин розміром від 50 нм на 20 нм до 25 нм на 5 нм, які орієнтовані в певний спосіб відносно вісі колагенових волокон.

При застосуванні розроблених матеріалів як імплантатів регенерація має сприятливіший перебіг, про що свідчить відновлення структури кістки на 28-му добу спостереження, коли частину регенерату (50–70 %) у дефекті представлено зрілою пластинчастою кісткою.

При поперечному перерізі зразку СКМ АСЗ-5, який імплантовано у кісткову тканину через 14 діб спостерігається його міцна фіксація у зоні контакту (рис. 3.20, а). Після 28 діб *in vivo* зразок СКМ АСЗ-5 характеризується незначними зламами поверхні (рис. 3.20, б),

що свідчить про його крихкість. Це може обумовити складність вилучення імплантату при повторних операціях. Однак завдяки тому, що цей зразок характеризується здатністю до прискореного формування апатитоподібного шару впродовж одного місяця, процес мінералізації даного імплантату дозволить забезпечити його міцність упродовж експлуатації.

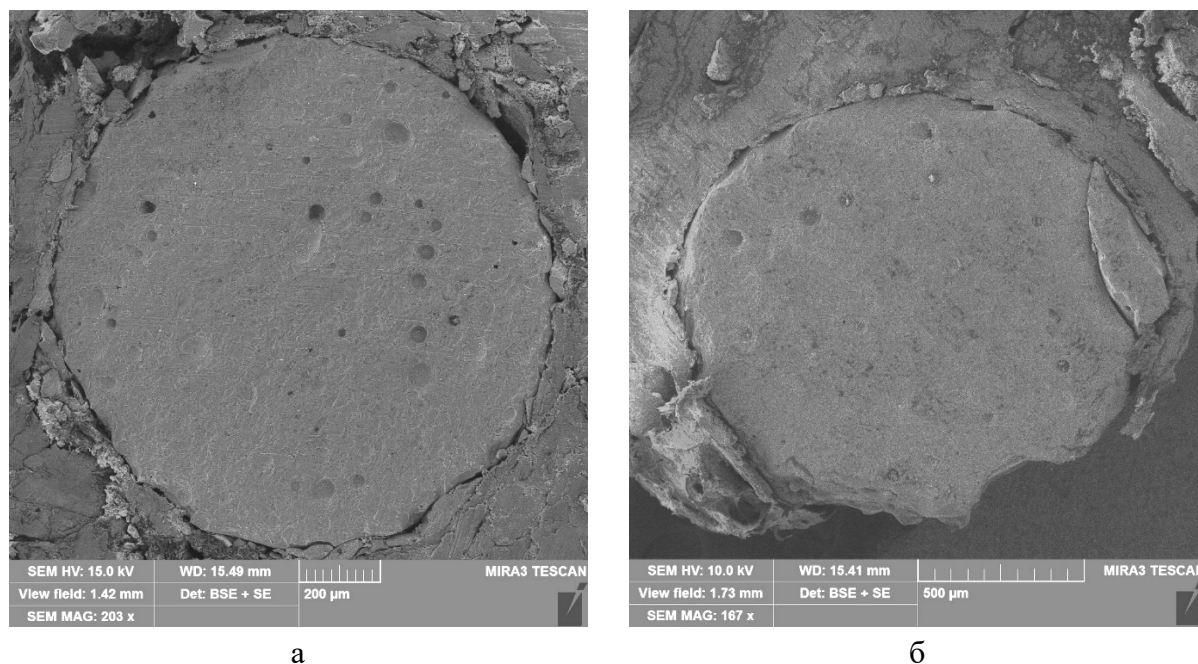


Рисунок 3.20 – Поперечний переріз розроблених склокристалічних матеріалів АСЗ-5, який імплантовано в кісткову тканину після 14 (а) та 28 (б) діб витримки *in vivo*

При поперечному перерізі зразків вглиб ≈ 200 мкм спостерігається скупчення напівсфер розміром (рис. 3.21, а, б), та зерен кристалів КГАП (рис. 3.21, а, б), як після 14 так і після 28 діб їх витримки *in vivo*. Однак інтенсивність механізму та зародкоутворення кристалів є відмінною для дослідних зразків. Для СКМ АСЗ-5 спостерігається є значна наявність як сферичних неоднорідностей, так і КГАП.

Концентрація та співвідношення кальцію та фосфору на поверхні дослідних СКМ *in vitro* є визначальним у формуванні апатитоподібного шару на поверхні імплантату *in vivo*. Після витримки СКМ АСЗ-5 *in vivo* протягом 14-ти діб співвідношення Са : Р відповідає співвідношенню Са : Р до значення для аморфного фосфату кальцію з показником Са : Р $\sim 1,0$. Після витримки матеріалу *in vivo* протягом 28-ми діб співвідношення Са : Р підвищується до значення 1,62, що вказує на формування ГАП на поверхні цього матеріалу впродовж указанного терміну.

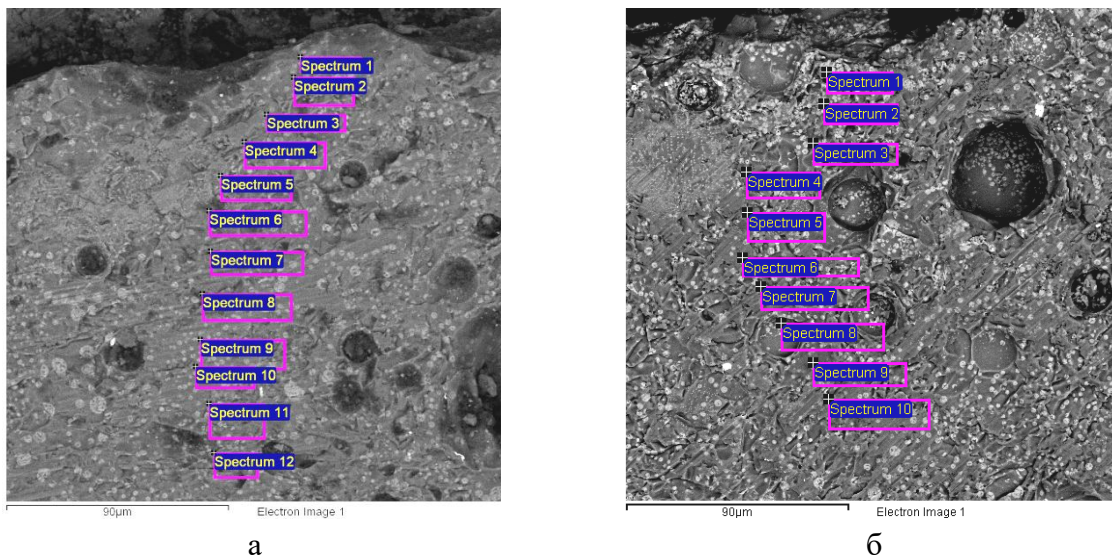


Рисунок 3.21 – Поперечний переріз перехідного шару у зоні контакту АСЗ-5 імплантат-кістка після 14 (а) та 28 (б) діб витримки *in vivo*

Важливим є встановлення характер розподілення елементів на поверхні резорбційного склокриситалічного покриття (СКП) після їх витримки в МРО впродовж тривалого терміну.

На поверхні СКП АП-10 до витримки в МРО при приведенні вмісту елементу силіцію до одиниці співвідношення $\text{Si} : \text{Ca} : \text{P}$ відповідає такому, що є характерним для вихідного складу (табл. 3.22).

Після 15 діб витримки для СКП АП-10 це співвідношення дещо збільшується, що вказує на протікання процесів осадження на його поверхні. За наступий термін витримки 30 діб вказане співвідношення починає інтенсивно зростати й на 90-ту добу витримки кількість елементів на поверхні СКП є практично однаковою. Збільшення вмісту елементів кальцію та фосфору на поверхні СКП АП-10 після витримки 180 діб вказує на формування апатитоподібного шару зі співвідношенням $\text{Si} : \text{Ca} : \text{P} = 1 : 4 : 2,5$.

Концентрація елементів фтору та вуглецю на поверхні СКП АП-10 змінюється залежно від перебігу процесів апатитоутворення. Так, на початкових етапах осадження на 15-ту добу їхній вміст значно знижується. За період утворення апатитоподібного шару від 30 діб до 180 діб спостерігається підвищення вмісту вуглецю на поверхні СКП та зниження фтору. Збільшення вмісту вуглецю на поверхні цього покриття та поява елементу хлору пояснюється аніонним заміщенням у складі ОГА фосфатних груп на карбонатні та гідроксильних груп на хлоридні шляхом іммобілізації примісних аіонів $[\text{CO}_3]^{2-}$ та Cl^- з МРО.

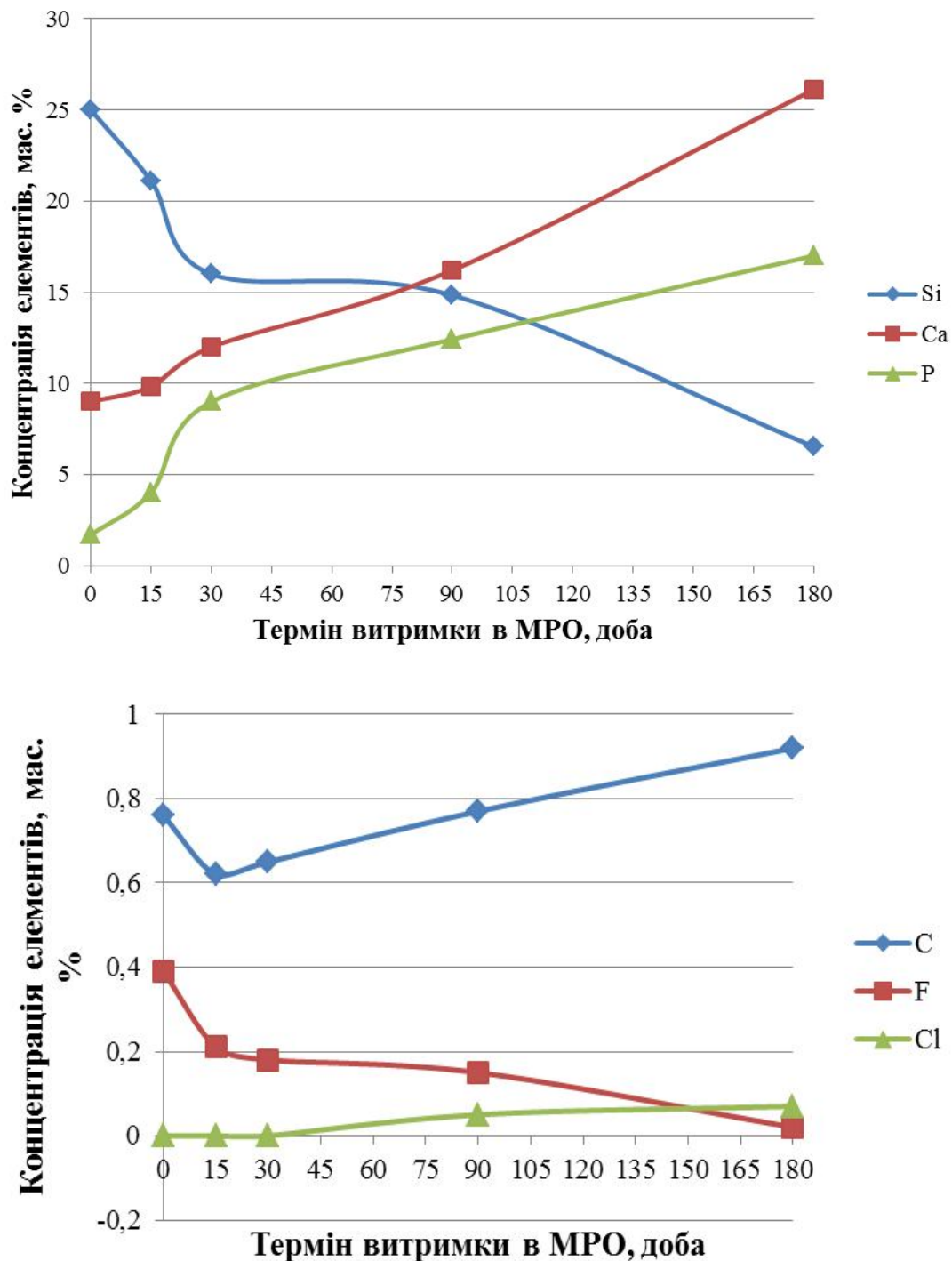


Рисунок 3.22 – Характер розподілення елементів на поверхні СКП АП-10 до та після їх витримки в МРО

Концентрація елементів, на поверхні СКП АП-10 після витримки в МРО впродовж 180 діб, становить у мас. %: кальцію – 26,0, фтору – 0,05, хлору – 0,07, вуглецю – 0,92, і є наближеною до вмісту компонентів відповідних елементів у кістках людини (табл. 3.16).

Таблиця 3.16 – Співвідношення елементів Si : Ca : P у поверхневому шарі склокристалічного покриття АП-10 до та після витримки в МРО

Співвідношення	До витримки	Термін витримки, діб			
		15 діб	30 діб	90	180
Ca: P	5,10	2,44	1,33	1,33	1,60
Si : Ca : P	1,0 : 0,36 : 0,07	1,0 : 0,47 : 0,2	1,0 : 0,75 : 0,56	1,0 : 0,9 : 0,82	1,0 : 4,0 : 2,5

Забезпечення співвідношення $Ca : P = 1,6$ на поверхні СКП АП-10 після витримки 180 діб в МРО пов'язана з надлишком груп $[HPO_4]^{2-}$, які адсорбовані поверхнею. У цьому випадку спостерігається формування кальційдефіцитного ГАП, який представляє серію твердих розчинів, де групи $[HPO_4]^{2-}$ заміщені групами $[PO_4]^{2-}$. Підвищення ступеня стехіометричності кальцій дефіцитного ГАП відбувається шляхом іммобілізації з розчину іонів кальцію та призводить до формування ГАП зі співвідношенням $Ca : P = 1,67$.

Дослідження зв'язаності біоактивних матеріалів з альбуміном

Зв'язування катіонів кальцію, який вилугується при контакті біоактивних матеріалів, із розчином альбуміну

У межах регенераційного підходу особливо актуальним є застосування органічних речовин для отримання біоматеріалів. Це дає змогу поліпшити не тільки їхню біосумісність, механічні властивості, а й досить часто резорбцію хімічно стійкої неорганічної компоненти кістки – фосфатів кальцію, тобто компонентів, які складно розчиняється в організмі при імплантації.

Тому органічні компоненти кістки, яка складається з колагену I типу (близько 95 %), неколагенових білків (альбуміну – основна частина, протеогліканів, глікопротеїнів), глікозаміногліканів, органічних та нуклеїнових кислот тощо, ефективно використовуються як для створення біосумісних матеріалів, так і для прогнозування їхньої поведінки *in vivo*.

Використання лише мінеральних розчинів виключає можливість вивчення ролі органічних компонентів в кальцифікації. Додавання органічних компонентів (білків: альбуміну, глобуліну та фібриногену) у ці середовища дозволить адекватно оцінити перебіг процесу кальцифікації в умовах, наближених до середовища живого організму. За результатами дослідження адсорбції бичачого сироваткового альбуміну на різних формах ГАП встановлено, що альбумін краще адсорбується на голкоподібному ГАП, ніж на ГАП сферичної чи волокнистої форм.

Встановлено, що впровадження іонів силіцію в кристалічну решітку ГАП викликає зменшення розміру його кристалів, майже в 3,5 рази, та збільшення питомої поверхні в майже 4,5 рази, що дає змогу покращити здатність до адсорбції молекул альбуміну порівняно з немодифікованим ГАП.

Варто зауважити, що при вилугуванні катіонів кальцію внаслідок взаємодії біоактивного матеріалу з плазмою крові важливою є підтримка концентрації вільного «іонізованого» кальцію в чітко визначених межах. У разі зниження вмісту альбуміну в плазмі крові відповідно відзначається збільшення іонізованого кальцію (не зв'язаного з альбуміном), тоді як загальна його концентрація може знижуватися. Альбумін зв'язує кальцій з дванадцятьма доступними катіон-зв'язувальними сайтами (угрупкуваннями). Лише катіон гідрогену є постійним джерелом конкуренції: сайти зв'язування кальцію стають менш доступними, а зв'язування альбуміну з кальцієм зменшується, збільшуючи в такий спосіб кількість вільної фракції. Адсорбція, десорбція та конформаційні перебудови білкових компонентів крові, зокрема альбуміну тісно пов'язані з процесом перерозподілу фракцій кальцію внаслідок контакту біоактивних матеріалів із сироваткою крові. Перелічені явища можуть призводити до локальної зміни концентрації іонізованого кальцію близько поверхні зразку. Надлишок кальцію в сироватці крові призводить до конформаційних перебудов молекули альбуміну. Унаслідок цього відбувається зміна в механізмі зв'язування кальцію білком, що збільшує кількість зв'язаного кальцію на одну молекулу білка.

Після витримки в 10 % розчині альбуміну дослідних матеріалів (А/АСЗ) упродовж п'яти діб загальний вміст кальцію в розчині за тенденцією зростання корелюється зі значеннями виходу катіонів кальцію в дистильованій воді: найвищі його значення спостерігаються для розчину альбуміну після витримки матеріалу АСЗ-2 (А/АСЗ-2), найменші – для А/АСЗ-5 (табл. 3.17). Однак у процесі взаємодії дослідних матеріалів з розчином альбуміну порівняно з дистильованою водою вихід вільного (іонізованого) кальцію значно змінюється. Лише для розчинів А/АСЗ-3 та більшою мірою для А/АСЗ-5 вміст зв'язаного кальцію декілька збільшується порівнюючи з розчином альбуміну, а вільного – зменшується. Для розчинів А/АСЗ-1, А/АСЗ-2 та А/АСЗ-4 вказаний показник є зворотнім.

Таблиця 3.17 – Вміст форм кальцію після витримки дослідних матеріалів АСЗ в розчині альбуміну

Шифр проби	Масова частка кальцію, мг/дм ³		
	загальний	вільний	зв'язаний
Розчин альбуміну	16,9	4,95	11,95
Розчин А/АСЗ-1	17,0	12,3	4,7
Розчин А/АСЗ-2	43,8	35,8	8,0
Розчин А/АСЗ-3	24,3	11,4	12,9
Розчин А/АСЗ-4	45,7	36,5	9,2
Розчин А/АСЗ-5	20,3	4,43	15,87

Впливу структури поверхні біоактивних матеріалів на значення їхньої вільної енергії поверхні та адсорбції протеїнів

З термодинамічної точки зору для забезпечення остеоінтеграції поверхня матеріалу імплантату повинна забезпечувати мимовільну адсорбцію протеїнів, яка поряд з іншими факторами (табл. 3.18) істотно залежить від вільної енергії поверхні (ВЕП). Згідно з даними таблиці 3.18 композиційний ефект, який складає вільна енергія, хімічний склад покриття та морфологія його поверхні, обумовлює результат остеоінтеграції загалом, а також окремих її етапів: осадження, міграції, проліферації та диференціювання клітин. До того ж провідним фактором для адгезії кісткових клітин є ВЕП, оскільки змочування поверхні, яке обумовлює ступінь контакту з фізіологічним середовищем, багато в чому залежить від поверхневої енергії.

Таблиця 3.18 – Властивості поверхні біоматеріалу, які обумовлюють адсорбцію протеїнів

Властивості поверхні біоматеріалу	Властивості протеїнів
хімічний склад	кількість зв'язків
морфологія поверхні	четверна, третинна та вторинна структура
вільна енергія	загальна гідрофобність
заряд	заряд
кислотно-основні властивості	ізоелектрична точка
чистота поверхні	специфічна взаємодія залишків

Фізичний зміст вільної енергії поверхні полягає в міжмолекулярній взаємодії на межі розподілу фаз, а сама ВЕП визначає роботу утворення зародків нової фази на межі розподілу та вільну енергію активації процесу фазового перетворення. Вважається, що для здійснення адсорбції,

ВЕР біосумісного матеріалу повинна становити від 60,0 мДж/м² до 120,0 мДж/м². Серед відомих біосумісних матеріалів найбільшим значення ВЕР характеризується склокераміка, що обумовлюється її хімічним складом та структурою (табл. 3.19).

Таблиця 3.19 – Вільна енергія поверхні біосумісних матеріалів

Біосумісний матеріал	ВЕР, мДж/м ²		
	полярний складник	дисперсійний складник	загальне значення
Ti6Al4V	8,59	30,14	38,73
Ti (після травлення)	8,88	32,97	41,85
ZrO ₂ (кераміка)	7,55	34,46	42,01
Ti (полірований)	15,97	31,05	47,01
Ti (окисдований)	–	-	40,0
Боросилікатне скло TEMPAX	33,0	21,1	54,1
Склокераміка BIOVERIT	58,4	8,0	66,4

Точки екстремуму біоактивності для кальційсилікофосфатних покриттів встановлені при шорсткості від 2,0 мкм до 3,0 мкм та значеннях понад 3,5 мкм. Сила взаємодії кістка-імплантат не буде збільшуватися з безперервним зростанням шорсткості поверхні. Забезпечення показників мікрошорсткості біосумісних матеріалів у межах від 1,0 мкм до 10,0 мкм із метою досягнення максимального зв'язку між кісткою та поверхнею імплантату надає їм більшу поверхневу енергію, змочуваність і може бути додатковим стимулювальним чинником зростання тканин за допомогою прикріплення та проліферації остеогенних клітин на поверхні покриття, що дає змогу збільшити площу кісткової інтеграції.

Стимулювання процесу адсорбції протеїнів на поверхні розроблених склокристалічних матеріалів реалізується шляхом забезпечення значень показника структурної міцності $f_{Si} = 0,28-0,30$ для модельних стекол серії АС та показника мікрошорсткості поверхні склокристалічних матеріалів серії АСЗ. Це дозволить забезпечити ріст показника ВЕР шляхом підвищення частки електростатичного компонента хімічного зв'язку у склі.

Вимірюючи крайові кути змочування кожної з тестових рідин на дослідних СКМ та СКП і підставляючи їхні величини у рівняння (Оуенса – Вендта –Кабле), за допомогою програми *Mathcad* розраховані компоненти ВЕР.

Найвищі значення ВЕП в межах ≈ 70 мДж/м² (табл. 3.20) властиві матеріалам АСЗ-3 та АСЗ-5 з $f_{Si} = 0,28$ та значеннями мікрошорсткості поверхні R_a близько 3 мкм із незначним розкидом висот для формування однорідної текстури, що здатна забезпечити утворення щільного апатитоподібного шару. А нижчі значення ВЕП = 55,0–65,0 мДж/м² властиві матеріалам АСЗ-1, АСЗ-2 та АСЗ-4 з $f_{Si} = 0,30$ та $R_a \approx 2$ мкм.

Таблиця 3.20 – Вільна енергія поверхні матеріалів

Маркування покриттів	ВЕП, мДж/м ²		
	полярний складник	дисперсійний складник	загальне значення
АСЗ-1	38,4	17,0	55,4
АСЗ-2	45,5	20,1	65,6
АСЗ-3	49,2	21,2	70,4
АСЗ-4	42,3	18,2	60,5
АСЗ-5	52,0	22,6	74,6

Значення дисперсійного складника ВЕП для всіх дослідних матеріалів незначно відрізняються, на відміну від значень полярного складника, що є вагомим фактором при біологічних взаємодіях. Числові значення полярного складника ВЕП усіх дослідних матеріалів превалюють над значеннями дисперсійного складника, що обумовлено збільшенням внеску полярних взаємодій у наслідок сповільнення гідрофілізації поверхні. Відомо, що на гідрофільній поверхні адсорбується менше альбуміну ніж на гідрофобній. Тому саме забезпечення гідрофобізації поверхні біоактивних матеріалів дає змогу адсорбувати більше альбуміну.

На процес накопичення кальцію впливають фізико-хімічні властивості матеріалу (ступінь кристалічності, питома поверхня, гідрофобність, пористість). Фізико-хімічні властивості поверхні, зокрема вільна енергія поверхні (ВЕП), яка обумовлює ступінь контакту з фізіологічним середовищем, впливають на вибіркковість до адсорбції та десорбції комплексів кальцію, оскільки визначають характер розподілу центрів накопичення кальцію.

Встановлено умови забезпечення ВЕП в необхідних межах (60,0–120,0 мДж/м²) біоактивних склокристалічних матеріалів, зокрема:

- 1) ступінь зв'язності силіціумкисневого каркасу $f_{Si} = 0,28$;
- 2) тонкодисперсна поверхнева кристалізація ГАП з розміром кристалів 1,0–3,0 мкм;
- 3) шорсткість поверхні $R_a = 3,4$ мкм.

Водночас важливим фактором зв'язування кальцію з білком на поверхні біоактивних скломатеріалів є їхня здатність до вилугування катіонів кальцію *in vivo*. Значення співвідношення Ca : P для дослідних СКМ змінюється залежно від механізму зародкоутворення та росту кристалів, які, зі свого боку, залежать від біологічної активності поверхні, яка визначається здатністю їх до резорбції, кристалізаційною здатністю та характеристиками поверхні (вільна енергія поверхні (ВЕР), параметр шорсткості R_a) (табл. 3.21).

Таблиця 3.21 – Структурні показники та фізико-хімічні показники склокристалічного матеріалу АСЗ-5, які визначають їх біоактивність

Характеристики морфології поверхні та структури матеріалу			Деструкція за ISO 10993-14-2001		Співвідношення Ca : P	
R_a , мкм	ВЕР, мДж/м ²	Вид та вміст кристалічної фази	ВЕР, мас. %	ВМР, мас. %	14 діб	28 діб
2	74,59	ГАП 60 об. %	0,44	2,96	1,08	1,62

3.3 Тканинна реакція на біоактивні імпланти

Імплантація в організм будь-якого чужорідного матеріалу, зокрема біологічних тканин, викликає запально-репаративну реакцію, яка є виразом захисної та репаративної функцій сполучної тканини. Запальний процес у навколишньому тканини веде до проліферації фібробластів, які продукують колагенові волокна та інші компоненти екстрацелюлярного матриксу. Формується сполучно-тканинна капсула, що ізолює сторонній предмет. Інтенсивність запалення залежить від ступеня біосумісності матеріалів, що імплантуються. Саме тому біоматеріали, призначені для медичної практики, обов'язково проходять токсикологічні й морфологічні дослідження в умовах, що максимально наближаються до їх конкретного використання.

Вибір найвідповіднішого матеріалу для ендопротезування – дуже складне завдання, для виконання якого використовують дослідження *in vivo* та *in vitro*. Обидва зазначених підходу не є ідеальними.

3.3.1 Методи дослідження

Дослідження in vitro

Дослідження в умовах *in vitro*, зазвичай, зводяться до вивчення реакції клітин (життєздатність, вивільнення специфічних компонентів, таких як цитокіни, фактори росту тощо) на чужорідний матеріал. Експерименти проводять на різних клітинах: сперматозоїдах, фібробластах, моноцитах, лімфоцитах та макрофагах.

Дослідження in vivo

У дослідах *in vivo* зазвичай спостерігається значний розкид експериментальних даних, і відчуваються труднощі в їх інтерпретації. Експерименти вимагають (що важливо) тривалого часу та значних матеріальних затрат. Крім того, повністю відтворити патологічні стани людини на тварин практично неможливо.

З іншого боку, в умовах *in vitro* не можна врахувати багато чинників впливу біоматеріалів на тканини й організм загалом. Однак такі модельні дослідження придатні для попереднього скринінгу та мають такі переваги:

- зазвичай не вартісні й легко відтворювані;
- дають можливість отримати кількісні результати;
- дозволяють виключити вплив індивідуальних побічних чинників (зміненого кровотоку, дії ендокринної системи, імунної реактивності, сезонних особливостей обміну речовин тощо);
- дозволяють виокремити вплив конкретного фактора на процес, підсилюючи або ізолюючи його дію (біологічно активні речовини, різні типи клітин тощо).

Для оцінки взаємодії біоматеріалів із тканинами організму як спрощені моделі все частіше застосовують культури клітин і тканин, які особливо перспективні для попередньої оцінки (експрес-методи) біосумісності матеріалів

Найпоширеніші експериментальні дослідження на тваринах полягають у такому. Біоматеріал у вигляді плівок, ниток, губок, пластин, гранул або виробів імплантуються у відповідні органи та тканини (підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньочеревно, в судини, а матеріали, призначені для офтальмології в область ока тощо) на різні терміни залежно від поставлених завдань і схильності матеріалу до деструкції. Гістологічні, гістохімічні та електронно-мікроскопічні, а також біохімічні, імунологічні

та інші. Дослідження проводяться не тільки стосовно місцевої реакції тканин на імплантований матеріал у динаміці дослідження, а й органів, у яких можливе накопичення продуктів деструкції.

Особливо ефективним є дослідження характеру адгезії клітин-попередників при культивуванні на біоактивних матеріалах для кісткового ендопротезування. Стан актинового цитоскелету при розпластуванні й динаміку проліферації клітин-попередників мезенхімальних стовбурових клітин четвертого пасажу може бути оцінений при їх культивуванні на різних біоактивних матеріалах.

Для прикладу наведено біоактивне склокристалічному покриття АП-10 та біоактивному склокристалічному матеріалі (СКМ) Б-11 (розробник НТУ «ХПІ» патент) із високим рівнем резорбції.

Показано, що індекс адгезії клітин на склокристалічних матеріалах була в два рази нижче щодо контролю (рис. 3.23). При цьому стан актинового цитоскелета при розпластуванні клітин на розроблених матеріалах мали якісні відмінності від контролю. У контролі спостерігалися великі розпластані клітини полігональної або неправильної форми, тоді як на біоактивних матеріалах площа розпластування клітин була значно меншою при збереженні клітинами полігональної або округлої форми (рис. 3.24).



Рисунок 3.23 – Індекс адгезії культури клітин МСК при культивуванні клітин-попередників та на біоактивних склокристалічних матеріалах

Варто зазначити, що культивування МСК на розроблених матеріалах призвело до зменшення швидкості проліферації клітин в 2–4 рази щодо контролю. При цьому динаміка проліферації клітин на Б-11 була декілька вищою аніж на АП-10.

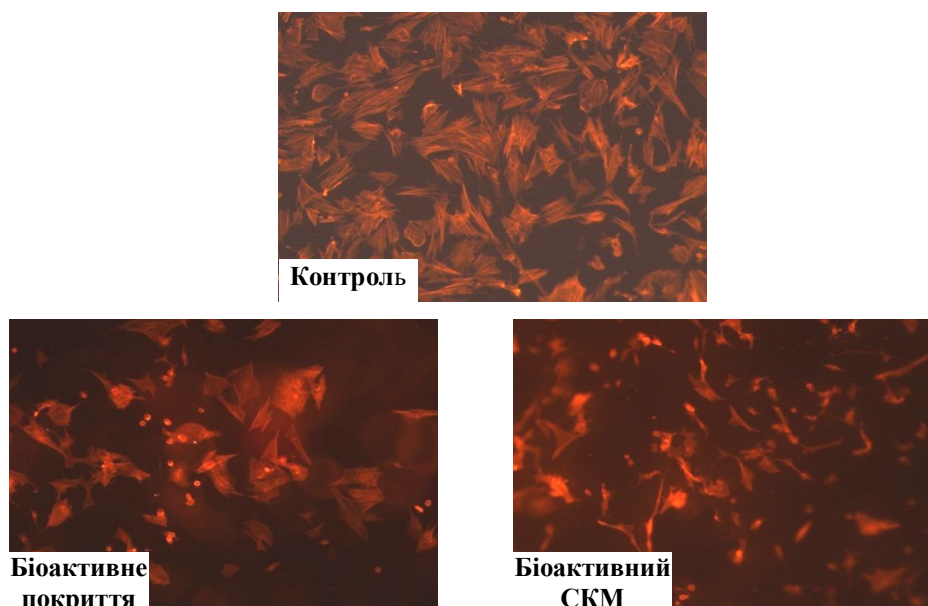


Рисунок 3.24 – Стан актинового цитоскелету МСК при розпластуванні в умовах культивування на біоактивних склокристалічних матеріалах

Наведені вище експериментальні дані про характер адгезії клітин, стан їхнього цитоскелету при розпластуванні та швидкості проліферації свідчать про хімічну неоднорідність поверхні матеріалу (величина й дискретність заряду, шорсткість), що істотно впливає на електростатичні взаємодії клітини з поверхнею матеріалу, які можуть перешкоджати розпластуванню клітин на поверхні зразку та їх проліферації (рис. 3.25).

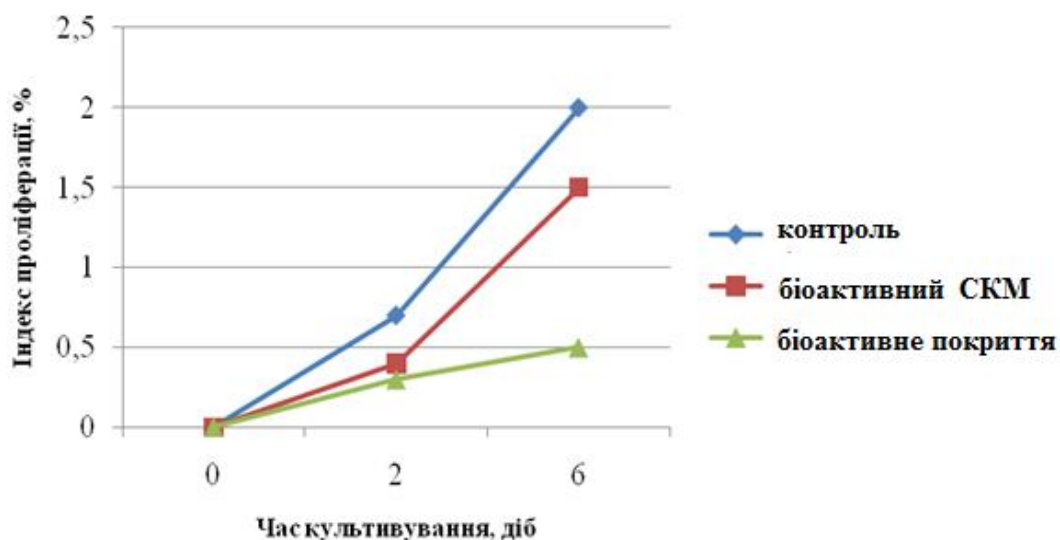


Рисунок 3.25 – Індекс проліферації культури клітин МСК при їх культивуванні на біоактивних склокристалічних матеріалах

Аналізуючи характер розпластування клітин, наведений на рисунку 3.24, можна припустити, що зменшення розмірів клітин, пов'язане зі скороченням актинового цитоскелета, зміною структури інтегрінових рецепторів і фокальних контактів, що є результатом значних електростатичних взаємодій поверхні матеріалу з клітинами. Біоактивні матеріали є біосумісними, проте надмірний поверхневий заряд призводить до зменшення площі розпластування клітин і зниження швидкості проліферації клітин-попередників МСК.

3.3.2 Фази запально-репаративної реакції та утворення капсули навколо імплантатів

Імплантація штучних органів або біоматеріалів, що супроводжується хірургічною процедурою, викликає відповідну реакцію організму на пошкодження й на сторонній предмет. Таке запалення називається асептичним на відміну від септичного, при якому в осередок запалення потрапляють мікроби, які є додатковим подразником. Зазвичай виділяють три основні стадії запалення: альтерація (пошкодження), ексудація та проліферація, яка одночасно є і першою стадією репаративної регенерації (рис. 3.26).



Рисунок 3.26 – Зміна складу клітин із часом на кордоні розділу біоматеріал/тканина при нормальній реакції на сторонній предмет.

Ексудативну й проліферативну стадії запалення іноді за клітинним складом і переважною клітинною функцією поділяють на нейтрофільну, макрофагічну та фібробластичну фази.

Нейтрофільна фаза

Уже через 1–3 години від початку запалення ПЯЛ емігрують через стінки капілярів у сполучну тканину, пересуваються у напрямку до джерела роздратування й оточують його з усіх боків, утворюючи через 6–12 годин від початку запалення яскраво виражений лейкоцитарний вал. Еміграція нейтрофільних лейкоцитів інтенсивно зростає, і до кінця першої доби лейкоцитарний вал досягає максимальної величини. Цей етап називається нейтрофільною фазою запалення.

Фібробластична (проліферативна) та макрофагічна фази

Під час наступної, фібробластичної фази, фібробласти стають добре видимими на зрізах, деякі округлюються й діляться мітотичним шляхом. Фібробласти проліферують і під впливом хемотаксичних факторів пересуваються до джерела роздратування. Після того, як поле запалення очищається від дегенерувальних лейкоцитів та інших загиблих клітин, фібробласти розташовуються паралельними рядами навколо стороннього тіла. За їхньої участі виробляються колагенові волокна, і через 5–10 діб від початку запалення навколо стороннього тіла утворюється сполучно-тканинна капсула. Вона забезпечена кровоносними капілярами й ізолює сторонній предмет від навколишніх тканин.

При імплантації біоактивних матеріалів формування капсули проходить стадію утворення грануляційної тканини (на 5–10 добу), коли, окрім проліферації фібробластів, відбувається активна еволюція капсули навколо біодеградуючих матеріалів (колаген, хітозан, гідроксиапатит тощо).

Первісна макрофагальна реакція не слабшає, а посилюється, оскільки макрофаги й гігантські клітини фагоцитують і резорбують ці матеріали. Залежно від ступеня біодеградації цей процес може перебігати від декількох днів до декількох років і завершитися поступовим заміщенням імплантату сполучною тканиною, яка, зі свого боку, піддається частковій або повній інволюції. У наслідок цього в місці імплантації залишається рубцева тканина, або початкова тканина повністю відновлюється. В інших випадках резорбує імплантат служить провідником (кондуктором) для направленої регенерації спеціалізованої тканини (кісткової, сухожильної тощо) на місці її дефекту.

Імплантація матеріалів із гідроксиапатиту (для кісткової пластики та в стоматології) показала, що запальна, макрофагальна, гігантоклітинна

реакції та швидкість макрофагальної розробки пов'язані як із хімічною чистотою матеріалу, так і з його фізичними властивостями: необпалені або керамічні гранули, ступінь кристалічності матеріалу тощо.

Крім клітинних елементів, найважливішу роль у запально-репаративному процесі відіграють компоненти екстрацелюлярного матриксу, які продукують фібробластами. До них належать колагени I–XIV типів, з яких основне значення мають колаген I і III типів, що формують колагенові волокна (в незрілій тканині превалює колаген III типу, а в зрілій – I типу), а також колаген IV типу, що входить у базальні мембрани судин. Основна функція колагенових структур – механічна міцність сполучної тканини, а еластичність її забезпечується еластичними волокнами, що складаються з білка еластину й глікопротеїнових мікрофібрил. Кислі глікозоаміноглікани (гіалуронова кислота, хондроїтинсульфати трьох типів, гепарин тощо) представляють вуглеводні компоненти матриксу, які існують у вигляді складних вуглеводно-білкових комплексів, званих протеогліканами. Їхня функція – забезпечення проникності матриксу, зв'язування води, депонування ряду речовин. Важливу роль у матриксі грають також глікопротеїнові молекули, багато з яких виявлені тільки в останні роки.

Септичне запалення (інфекція)

Незважаючи на успіхи в технології, конструюванні й виробництві імплантуються пристроїв і вдосконалення хірургічної техніки, інфекція залишається однією з серйозних, а часом фатальних ускладнень при імплантації. Частота інфекційних ускладнень залежить від місця імплантації, конфігурації імплантату й типу біоматеріалу. Для постійно та повністю імплантованих пристроїв або протезів частота септичних запалень становить кілька відсотків, а для тимчасово або частково імплантованих під шкіру виробів кількість інфекційних ускладнень зростає в кілька разів.

У зоні імплантату можна виявити такі мікроорганізми: стафілококи, ентерококи, збудники синегнійної інфекції, стрептококи, анаеробна мікрофлора тощо.

Епідермальні стафілококи часто зустрічаються при імплантації виробів, до складу яких входять полімерні матеріали, зокрема судинні протези, штучне серце, штучні сухожилля та зв'язки. Золотистий стафілокок є основним патогеном при інфікуванні імплантатів із керамічних матеріалів. Золотистий стафілокок виділяється при остеомієліті, коли субстратом є пошкоджена або мертва кістка.

3.3.3 Стадії регенерації кісткової тканини

Стадії регенерації кісткової тканини включають:

1. Деструкція тканини або клітинних структур з порушенням кровообігу й нервової регуляції.
2. Утворення й диференціювання тканьових структур.
3. Утворення ангіогенної кісткової структури.
4. Повне відновлення структури кістки.

Основні механізми впливу на процеси регенерації кістки:

1. Остеобластичний остеогенез – виникає внаслідок активації детермінованих остеогенних клітин-попередників у результаті трансплантації (пересадження аутогенної губчатої кістки).

2. Остеоіндуктивний остеогенез – виникає внаслідок активації індукцибельних остеогенних клітин-попередників у відповідь на дію гуморальних факторів (наприклад, морфогенетичного білка).

3. Остеокондуктивний остеогенез – виникає в місці пересадки алогенного кісткового трансплантату або синтетичних замінників кістки, які виконують роль кістяка для проростання кровоносних судин, а ріст остеогенних клітин відбувається завдяки активації власних детермінованих клітин кісткового ложа. У результаті алогенний трансплантат резорбується й поступово заміщується новою кісткою.

4. Стимульований остеогенез (остеостимуляція) – виникає в результаті дії тих або інших факторів, які сприяють посиленню процесів остеогенезу, що вже перебігають, інакше кажучи – стимулюють його (наприклад, фактор росту).

Індукована кістка поводить себе як несамопідтримуюча тканинна система – вона зберігається доти, доки не припиняється дія індуктора (декальцинованого кісткового матриксу). Індукційна активність декальцинованого кісткового матриксу пов'язана насамперед зі структурою поверхні кісткового колагену. Упакування колагенових волокон мають істотне значення для нагромадження в області індукції компетентних клітин і їхньої трансформації в остеогенні клітини.

3.3.4 Зрощування кісткової тканини з біоактивним матеріалом

Механізм скріплення кісткової тканини з матеріалом імплантації

Після імплантації біоактивних матеріалів жива кістка формує міцний фізико-хімічний зв'язок з імплантатом, який повинен характеризуватися значною стабільністю проти хімічного й біологічного руйнування під дією рідкого середовища людського організму, оскільки призначений для постійного знаходження всередині людського тіла.

Паралельно з фізико-хімічними процесами, які можна спостерігати в експериментах *in vitro*, у живому організмі на поверхні біоматеріалу перебігають біохімічні процеси за участі органічних сполук та живих клітин. У присутності макрофагів завдяки захопленню ними окремих елементів імплантату координуючий вплив фізіологічного середовища на поверхню біоматеріалу посилюється. Колагенові волокна беруть участь у процесі утворення апатитоподібного шару, структурно інтегруючи з апатитовими агломератами. При цьому зона, що виникає товщиною від 80 нм до 100 нм, збагачена органічними сполуками, протягом часу мінералізується та становить основу нової зростаючої кістки.

Механізм скріплення кісткової тканини з матеріалом імплантації аналогічний механізму природного ремоделювання кістки. На початковому етапі відбувається резорбція матеріалу, яку здійснюють остеокласти та яка може продовжуватися у дорослої людини до 6 тижнів. Далі настає фаза реверсії (1–2 тижні), яка характеризується переходом від процесів резорбції до формування кісткової тканини за рахунок сполучення діяльності остеокластів. Фаза формування остеогенезу починається з локальної диференціації преостеобластів в остеобласти та їх міграціях у ділянку резорбційної лакуни. Преостеобласти розташовуються в надкiсницi, тому імплантаційний матеріал прагнуть вкрити надкiсницею. Прикріплення клітки остеобласта здійснюється рецепторами білкових молекул клітинної мембрани.

Завдяки високій синтетичній та секреторній активності остеобластів лакуна поступово заповнюється органічною міжклітинною речовиною (відкладається зі швидкістю від 2 мкм/добу до 3 мкм/добу), і надалі, через 5–15 діб, починається мінералізація, середня тривалість процесу всього 20 тижнів. Згодом активні остеобласти втрачають здатність до секреції та мінералізації кісткового матриксу й перетворюються на неактивні остеобласти.

Завдяки підвищенню концентрації кальцію та супутнім чинникам у довкіллі «запускається» процес появи навколо імплантату кристалів гідроксиапатиту (остеоіндукція). Поява нової кісткової тканини, як і її розростання (остеоіндукція), на поверхні імплантату виявляється можливою, коли забезпечується велика площа поверхні контакту біологічних рідин та імплантату, тобто при достатній (не менше 30 %) пористості останньої.

Матеріал повинен мати розмір пор, близький до розміру остеонів – структурно-функціональних одиниць природної кістки, тобто від 80 мкм до 0,3 мм. При розмірах пор менше 80 мкм остеоіндуктивні властивості не виявляються, а при розмірах більше 0,3 мм остеоіндуктивні властивості помітно погіршуються. Це має велике значення для імплантатів, які виконують функцію заміни кістки, з метою забезпечення швидкого й міцного зв'язку з живою кісткою. Наявність такої складноорганізованої структури потрібно враховувати при розробці біоматеріалів, які повинні позитивно впливати на всі рівні організації кісткової тканини, починаючи від мінерального складника, біополімерів, білків і закінчуючи остеогенними клітинами. Такий підхід є найраціональнішим, оскільки спрямований на створення єдиної функціональної системи імплантат – кістка.

Оцінка здатності до мінералізації біоактивних матеріалів in vivo

У процесі гістологічного аналізу через 7 діб після операції по периметру видалених зразків біоактивного матеріалу у зоні кісткового дефекту виявлено сполучну тканину з високою щільністю клітин. Ознак запалення не виявлено. Окремі молоді кісткові трабекули виявляли на межі з материнською кісткою. Щільність остеокитів у них була високою, по зовнішній поверхні розташовувалися функціонально активні остеобласти, що свідчить про активність репаративного остеогенезу (рис. 3.27, а).

Через 14 діб після операції по периметру ділянки видалення зразка розташовувалася грубоволокниста кісткова тканина, у якій визначали високу щільність остеокитів та остеобластів (рис. 3.27, б).

Через 30 діб після операції навколо ділянки імплантації відмічене утворення пластинчастої кісткової тканини, трабекули якої були спрямовані вздовж поверхні введеного матеріалу. Саме за цією ознакою можна було відрізнити новоутворену кістку від материнської. Про реорганізацію кісткового регенерату свідчила наявність уламкових структур остеонів, нерівномірність цементних ліній (рис. 3.27, в).

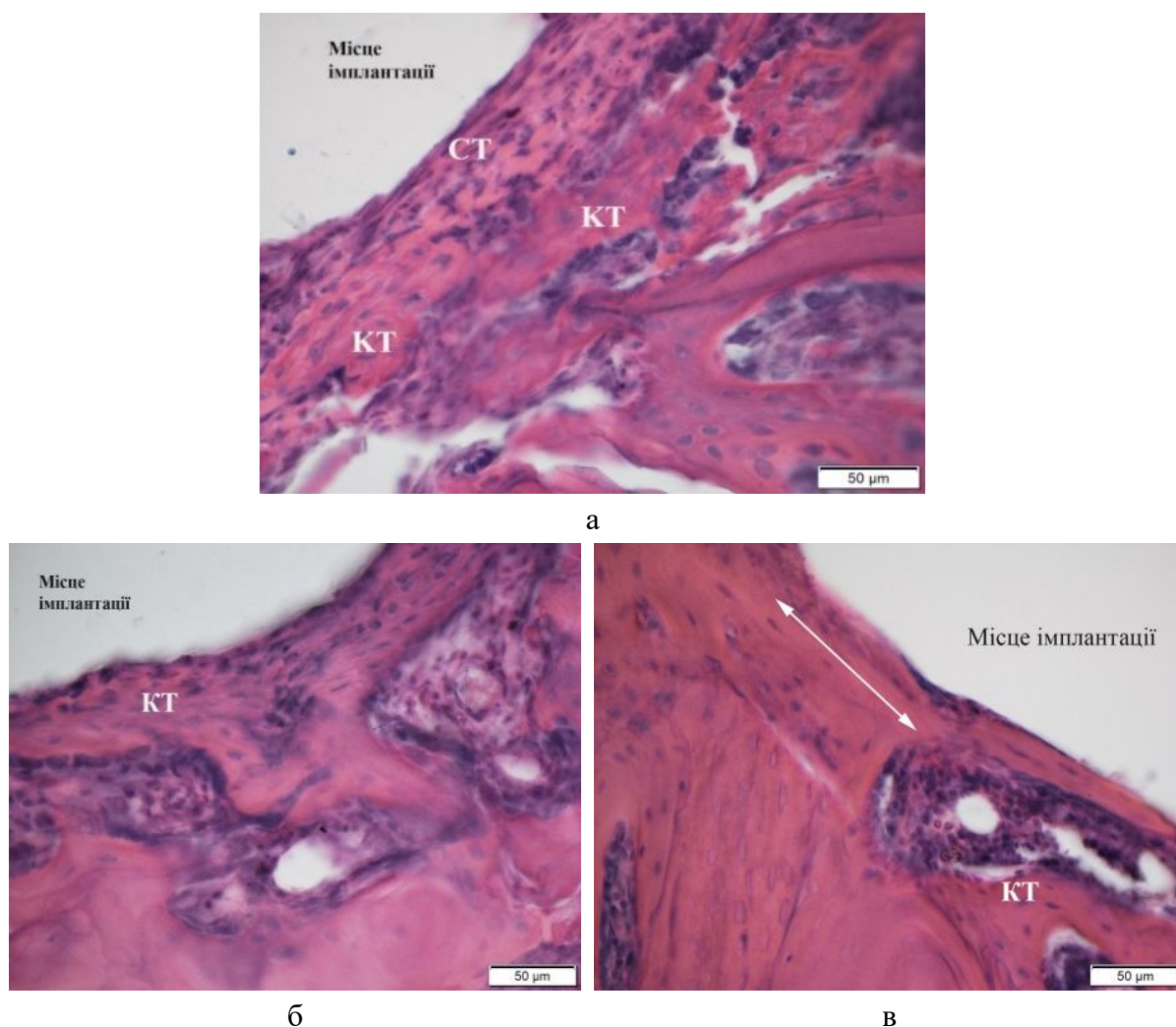


Рисунок 3.27 – Фрагмент дистального метафізу стегнової кістки щура після введення зразку біоактивного матеріалу через 7 діб (а), 14 діб (б) та 30 діб (в)

Для аналізу регенерації кісткової тканини визначають активність лужної фосфатази за кінетичним методом у сироватці крові щурів на 7-му, 14- та 30-ту добу після введення їм імплантату до в дистальний метафіз стегнової кістки щурів. За результатами біохімічного аналізу сироватки крові щурів після імплантації біоактивного матеріалу виявлено динаміку активності лужної фосфатази відповідно до етапів регенерації кісткової тканини імплантів: на 7-му добу – $(411,80 \pm 27,60)$ U/L, на 14-ту – $(952,50 \pm 63,30)$ U/L, 30-ту – $(828,00 \pm 98,60)$ U/L. Встановлено, що на 7-му та 14-ту добу активність лужної фосфатази збільшується, що свідчить про вивільнення її остеобластами в процесі формування кістки. На 30-ту добу уповільнення цього процесу вказує на поступове завершення процесу ремоделювання кісткової тканини.

КОНТРОЛЬНІ ЗАПИТАННЯ

1. Охарактеризувати основні положення методології біодеградації біоматеріалів
2. Навести основні процеси біодеструкції біоактивних матеріалів.
3. Навести основні методи дослідження біодеградації біоматеріалів.
4. Проаналізувати параметри, які характеризують зміни фізико-хімічних властивостей при деградації біоматеріалів в умовах *in vitro* та *in vivo*.
5. Проаналізувати середовища, які використовують при дослідженні біодеградації матеріалів в умовах *in vitro*.
6. Навести методи оцінки гідролітичної деструкції біоактивних матеріалів.
7. Навести методи оцінки клітинної деструкції біоактивних матеріалів.
8. Навести методи оцінки бактеріальної деструкції біоактивних матеріалів.
9. Навести методи оцінки механічної деструкції біоактивних матеріалів
10. Охарактеризувати механізм неферментативного гідролізу. Навести приклади.
11. Охарактеризувати механізм ферментативного гідролізу. Навести приклади.
12. Навести особливості ферментативного каталізу іонами металів.
13. Навести особливості каталізу окисно-відновлювальних реакцій
14. Навести особливості суперкислотного каталізу
15. Охарактеризувати механізм зворотного та незворотного інгібування ферментативної активності.
16. Охарактеризувати механізм клітинної деструкції. Навести приклади.
17. Охарактеризувати механізм бактеріальної деструкції. Навести приклади.
18. Охарактеризувати механізм механодеструкції біоактивних матеріалів.
19. Проаналізувати особливості механодеструкції пористої кераміки на основі гідроксиапатиту та сфери її застосування.
20. Проаналізувати особливості механодеструкції щільної кераміки на основі гідроксиапатиту та сфери її застосування.
21. Провести порівняльну оцінку механічних властивостей деяких різновидів щільного ГАП й емалі людини.

22. Провести порівняльну оцінку біоматеріалів за міцністю кордону розділу між кісткою та біоматеріалом імплантату.

23. Проаналізувати особливості механодеструкції кальційфосфатних керамічних покриттів.

24. Визначити переваги та недоліки застосування ГАП-кераміки та покриттів по сплавам титану на їхній основі для кісткового ендопротезування.

25. Визначити ефективність застосування склокерамічних покриттів по сплавам титану для кісткового ендопротезування.

26. Проаналізувати особливості механодеструкції біостекла і склокомпозиційних матеріалів на їхній основі.

27. Проаналізувати механічні властивості високофосфатної склокераміки порівнюючи з природними та штучними матеріалами.

28. Навести визначальний вплив механічних властивостей біоактивних матеріалів на їхню здатність до застосування як замінників кісткової тканини.

29. Навести теорію біоактивності керамічних та скломатеріалів.

30. Сформулювати основні умови прояву біоактивності кераміки, скла і ситалів.

31. Навести комплексу поверхневих явищ і процесів, які реалізуються під час утворення зв'язку біоматеріалу з кісткою.

32. Описати механізм гідратації поверхні біоактивного матеріалу й зародкотворення апатиту.

33. Проаналізувати роль кремнію в забезпеченні біоактивності керамічних та скло матеріалів.

34. Навести етапи зв'язування силікатного гелю й формування на його поверхні кальцій-фосфатних шарів на поверхні біоматеріалів.

35. Навести стадії реакцій на поверхні біоактивного матеріалу при зрощуванні з кісткою.

36. Навести приклад концентраційного розподілення компонентів на межі розділу «кальційсилікофосфатних біоматеріал – кістка».

37. Навести фізико-хімічні методи оцінки біоактивності кальційфосфатних матеріалів.

38. Навести іонну концентрацію компонентів у плазмі крові людини та в модельній рідині організму.

39. Охарактеризувати особливості прояву біоактивності кальційфосфатних матеріалів.

40. Проаналізувати особливості резорбції біоактивних матеріалів, осадження на поверхні фосфатів кальцію.

41. Проаналізувати особливості резорбції біоактивних матеріалів.
42. Визначити механізм осадження на поверхні фосфатів кальцію.
43. Навести вимоги до біоактивних матеріалів на основі фосфатів кальцію для забезпечення відновлення кісткової тканини при імплантації.
44. Проаналізувати зміну хімічного складу поверхні біоактивних матеріалів *in vivo*.
45. Охарактеризуйте розподілення елементів на поверхні до та після витримки біоактивних матеріалів в модельній рідині організму.
46. Поясніть зміну співвідношення Ca : P у процесі формування апаітоподібного шару на поверхні біоактивних матеріалів.
47. Проаналізувати зміну морфології поверхневих шарів біоактивних матеріалів *in vivo*.
48. Визначити особливості зв'язування катіонів кальцію, який вилуговується при контакті біоактивних матеріалів, із розчином альбуміну
49. Навести властивості поверхні біоматеріалу, які обумовлюють адсорбцію протеїнів
50. Охарактеризувати значення вільної енергії поверхні для різних біосумісних матеріалів.
51. Проаналізувати впливу структури поверхні біоактивних матеріалів на значення їхньої вільної енергії поверхні та адсорбції протеїнів.
52. Встановіть умови забезпечення ВЕП біоактивних склокристалічних матеріалів для забезпечення біоактивності й біосумісності імплантатів на їхній основі.
53. Визначити механізм тканинної реакції на біоактивні імплантати.
54. Навести фази запально-репаративної реакції та утворення капсули навколо імплантатів
55. Проаналізувати важливість попередження септичного запалення при імплантації біосумісних матеріалів.
56. Навести способи попередження інфекції при імплантації біоактивних матеріалів.
57. Навести методи дослідження тканинної реакції на біоактивні імплантати *in vitro* та *in vivo*.
58. Навести стадії регенерації кісткової тканини.
59. Проаналізувати механізм скріплення кісткової тканини з матеріалом імплантації.
60. Оцінити здатність до мінералізації біоактивних матеріалів *in vivo*.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Неферментативний гідроліз належить до:
 - а) гідролітичної деструкція;
 - б) клітинної деструкції;
 - в) бактеріальної деструкції.
2. До неферментативних середовищ належать:
 - а) колагеназа;
 - б) фізіологічний розчин;
 - в) сироватка.
3. До ферментативних середовищ належать:
 - а) папаїн;
 - б) фосфатний буфер;
 - в) жовч.
4. До середовищ, які близькі до тканинної рідини належать:
 - а) пепсин;
 - б) бактеріальний гомогенат;
 - в) перекис водню.
5. Які метаболічні продукти діяльності активізованих макрофагів, перекис водню:
 - а) пепсин;
 - б) колагеназа;
 - в) перекис водню.
6. Який pH має плазма крові:
 - а) 7,6–7,7;
 - б) 7,2–7,4;
 - в) 7,0–7,1.
7. При моделюванні бактеріальної деструкції найчастіше використовують:
 - а) *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*;
 - б) *Mycobacterium* *Corynebacterium*.
8. Який з біоактивних матеріалів має вищі механічні властивості
 - а) пориста ГАП- кераміка;
 - б) щільна ГАП-кераміка;
 - в) біостекла?

9. Який з біоактивних матеріалів використовується при заміщенні ушкоджених частин на навантажуваних ділянках кісткової тканини:

- а) щільна ГАП-кераміка;
- б) біостекла;
- в) біоситали?

10. Які елементи визначаються при вивченні концентраційного розподілення компонентів на межі розділу «Біоматеріал-кістка»:

- а) фосфор, кальцій, кремній;
- б) фосфор, цинк, кремній;
- в) титан, кальцій, цинк?

11. Які органічні компоненти використовуються для адекватної оцінки перебігу процесу кальцифікації біоактивних матеріалів в умовах, наближених до середовища живого організму:

- а) альбумін, глобулін, фібриноген;
- б) папаїн, уреаза, катепсин С;
- в) жовч, сироватка, бактеріальний гомеостат?

12. Який з біосумісних матеріалів має найвищі значення вільної енергії поверхні:

- а) ZrO_2 (кераміка);
- б) Ti (окисдований);
- в) склокераміка BIOVERIT?

13. Які клітини використовуються для моделювання поведінки in vitro біоактивних матеріалів для кісткового ендопротезування:

- а) стовбурові клітини;
- б) остеоцити;
- в) остеобласти?

14. Навести фазу запально-репаративної реакції та утворення капсули, при якій утворюється сполучно-тканинна капсула:

- а) нейтрофільна;
- б) макрофагічна;
- в) фібробластична.

15. Для аналізу регенерації кісткової тканини визначають активність ферменту:

- а) лужної фосфатази;
- б) оксидоредуктаза;
- в) гідролаза.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Hench L. L. Biomaterials : A Forecast for the Future / L. L. Hench // Biomaterials. – 1998. – V. 19. – P. 1419–1423.
2. Саркисов П. Д. Биосовместимость / П. Д. Саркисов. – М. : РХТУ им. Д. И. Менделеева. – 1999. – 368 с.
3. Материалы для современной медицины : [уч. пособие] / В. Н. Канюков [и др.]. – Оренбург : ГОУ ОГУ, 2004. – 113 с.
4. Слуцкий Л. И. Биологические вопросы биоматериаловедения / Л. И. Слуцкий, Я. Ветра. – Рига : Лат. мед. акад., 2001. – 150 с.
5. Дубок В. А. Биокерамика – вчера, сегодня, завтра / В. А. Дубок // Порошковая металлургия. – 2000. – № 7/8. – С. 69–87.
6. Canter C. Barry. Ceramic materials: Science and engineering / Canter C. Barry, Norton M. Grant. – Berlin : Springer, 2007. – 716 p.
7. Биоматериалы : анализ современных тенденций развития на основе данных об информационных потоках / М. А. Тихоновский, А. Г. Шепелев, Х. В. Кутнин [и др.] // Вопросы атомной науки и техники. – 2008. – № 1 (17). – С. 166–172.
8. Новые отечественные имплантационные материалы и их применение в клинической практике / В. Л. Солунин, А. Б. Шаповалов, Е. В. Власова [и др.] // Стекло и керамика. – 2010. – № 12. – С. 27–30.
9. Дорожкин С. В. Современные биоматериалы / С. В. Дорожкин, С. Агатопоулус // Путь в науку. – 2005. – № 1. – С. 10–16.
10. Загородько О. В. Загальна характеристика основних остеозаміщувальних імплантатів для кісткової пластики / О. В. Загородько, Н. Г. Антонюк, А. Ф. Бурбан // Магістеріум. – Випуск 33 : Хімічні науки. – 2008. – С. 29–35.
11. Путляев В. Н. Современные биокерамические материалы / В. Н. Путляев // Соросовский образовательный журнал. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 44–50.
12. Арипова М. Х. Биосовместимая стеклокерамика / М. Х. Арипова, З. А. Бабаханова // Стекло и керамика. – 1998. – № 10. – С. 28–29.
13. Вересов А. Г. Химическая неорганических биоматериалов на основе фосфатов кальция / А. Г. Вересов, В. И. Путляев, Ю. Д. Третьяков // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева). – 2004. – V. XLVIII, № 4. – С. 52–64.

14. Власов А. В. Биосовместимые стеклокерамические покрытия для титановых сплавов / А. В. Власов, О. В. Луданова // Стекло и керамика. – 1995. – № 6. – С. 22–24.
15. Керамические и стеклокристаллические материалы для медицины / В. И. Верещагин, Т. А. Хабас, Е. А. Кулинич, В. П. Игнатов. – Томск : НИИ «ТПУ», 2008. – 151 с.
16. Карлсон К. Биологическая активность стекла и её связь со структурой / К. Карлсон // Физика и химия стекла. – СПб. : Наука.– 1998. – Т. 24, № 3. – С. 405–412.
17. Белецкий Б. И. Кремний в живых организмах и биоконпозиционных материалах нового поколения / Б. И. Белецкий, Н. В. Свентская // Стекло и керамика. – 2009. – № 3. – С. 26–30.
18. Строганова Е. Е. Биоматериалы на основе стекла: настоящее и будущее / Е. Е. Строганова, Н. Ю. Михайленко, О. О. Мороз // Стекло и керамика. – 2003. – № 10. – С. 12–16.
19. Саркисов П. Д. Направленная кристаллизация стекла – основа получения многофункциональных стеклокристаллических материалов / П. Д. Саркисов. – М. : РХТУ им. Д. И. Менделеева, 1997. – 218 с.
20. Панченков Г. М. Химическая кинетика и катализ: уч. пособие [для студ. ВУЗов]. / Г. М. Панченков, В. П. Лебедев. – 3-е издание исправленное и дополненное. – М. : Химия, 1985. – С. 504–525.
21. Байрамов В. М. Основы химической кинетики и катализа : уч. пособие [для студ ВУЗов] / под ред. ак. РАН В. В. Лунины. – М. : Изд. центр. «Академия», 2003. – С. 150–171.
22. Шпак А. П. Апатиты / А. П. Шпак, В. Л. Карбовский, В. В. Трачевский. – Киев : Академперіодика, 2002. – 414 с.
23. Каназава Т. К. Неорганические фосфатные материалы / Т. К. Каназава. – Київ : Наукова думка, 1998. – 298 с.
24. Карлов А. В. Системы внешней фиксации и регуляторные механизмы оптимальной биомеханики / А. В. Карлов, В. П. Шахов. – Томск : STT, 2001. – 480 с.
25. Хлусов И. А. Основы биомеханики биосовместимых материалов и биологических тканей : учебное пособие / И. А. Хлусов, В. Ф. Пичугин, М. А. Рябцева. – Томск : изд-во ТПУ, 2007. – 149 с.

Навчальне видання

САВВОВА Оксана Вікторівна,
ВОРОНОВ Геннадій Костянтинович,
ФЕСЕНКО Олексій Ігорович,
СМИРНОВА Юлія Олегівна

БІОАКТИВНІ МАТЕРІАЛИ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

Відповідальний за випуск *І. С. Зайцева*

Редактор *В. І. Шалда*

Комп'ютерне верстання *О. І. Фесенко*

Дизайн обкладинки *Т. А. Лазуренко*

Підп. до друку 01.06.2020. Формат 60 × 84/16.
Друк на ризографі Ум. друк. арк. 8,3.
Тираж 60 пр. Зам. №.

Видавець і виготовлювач:
Харківський національний університет
міського господарства імені О. М. Бекетова,
вул. Маршала Бажанова, 17, Харків, 61002.
Електронна адреса: rectorat@kname.edu.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:
ДК № 5328 від 11.04.2017.